

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-207387

(43)Date of publication of application : 13.09.1986

(51)Int.Cl.

C07D499/00
A61K 31/425

(21)Application number : 60-047103

(71)Applicant : SUNTORY LTD

(22)Date of filing : 09.03.1985

(72)Inventor : ISHIGURO MASAJI
IWATA HIROMITSU
NAKATSUKA TAKASHI

(54) PENEM DERIVATIVE, PRODUCTION AND USE THEREOF

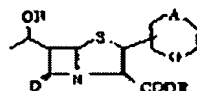
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound shown by the formula I
(R is H or allyl; A is O or methylene; B is methylene, ethylene, or carbonyl) or its salt.

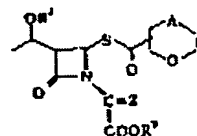
EXAMPLE: (1'R,2"S,5R,6S)-2-(1'-hydroxyethyl)-2-(2"-tetrahydrofuranyl) penem-3- carboxylic acid allyl ester.

USE: Having extremely excellent effect on remedy of infectious diseases of Gram- positive and Gram- negative bacteria, etc., useful not only as a drug but also as an animal drug widely.

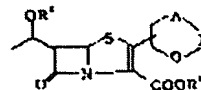
PREPARATION: For example, a phosphorus ylide compound shown by the formula II (R1 is hydroxy-protecting group; R2 is aryl, or carboxy-protecting group; Z is triarylphosphonio) is heated to give a compound shown by the formula III and optionally the protecting groups R1 and R2 are removed to give a compound shown by the formula I.



I



II



III

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-207387

⑤ Int.Cl.⁴C 07 D 499/00
A 61 K 31/425

識別記号

A D Z

庁内整理番号

8413-4C

④ 公開 昭和61年(1986)9月13日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全35頁)

⑬ 発明の名称 ベネム誘導体、その製造法および用途

⑰ 特 願 昭60-47103

⑱ 出 願 昭60(1985)3月9日

⑲ 発 明 者 石 黒 正 路 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内

⑲ 発 明 者 岩 田 裕 光 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内

⑲ 発 明 者 中 塚 隆 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内

⑲ 出 願 人 サントリー株式会社 大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

⑲ 代 理 人 弁理士 竹 内 卓

明 細 書

1. 発明の名称

ベネム誘導体、その製造法およびその用途


2. 特許請求の範囲

1 一般式




(式中 R は水素又はアリル基、-A- は酸素又はメチレン基を表わし、-B- はメチレン、エチレン基又はカルボニル基を表わす) を有するベネム誘導体またはそれらの薬理学的許容される塩。


2 R が水素、アリル基、または -COOR がナトリウム、カリウムもしくはカルシウム塩の形のカルボキシル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3 基  がテトラヒドロフリル基であ


る特許請求の範囲第1および第2項記載の化合物。

4 基  がテトラヒドロピラニル基で

ある特許請求の範囲第1および第2項記載の化合物。

5 基  が1,4-ジオキサニル基で

ある特許請求の範囲第1および第2項記載の化合物。

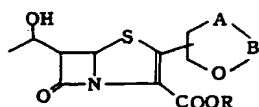
6 基  が5-オキソ-オキソラニル

基である特許請求の範囲第1および第2項記載の化合物。

7 光学活性体である特許請求の範囲第1項および第2、3、4、5、6項記載の化合物。

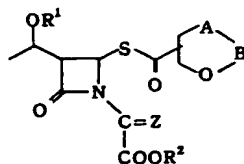
8 ベネム環において6位ヒドロキシエチル基の水酸基のつけ根の炭素が R 配位でベネム環において5R、6Sの立体配置を有する特許請求の範囲第1、2、3、4、5、6項および第7項記載の化合物。

9 一般式



(式中Rは水素又はアリル基、-A-は酸素又はメチレン基、-B-はメチレン、エチレン基又はカルボニル基を表わす)を有するペネム誘導体または、それらの薬理学上許容される塩を製造するに際し、

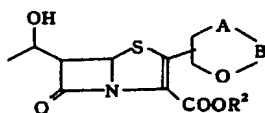
一般式



(式中基 $\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \text{O} \text{---} \end{array}$ は前記と同一意義を表わし、

R¹は水酸基の保護基、R²はアリル基、又はカルボキシル基の保護基、Zはトリアリールホスホニオ基を表わす)

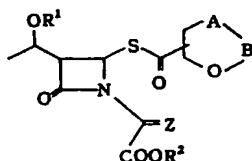
一意義を表わす)を有するリン・イリド化合物の水酸基の保護基R¹を除去し、さらに加熱して一般式



(式中R²および基 $\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \text{O} \text{---} \end{array}$ は前記と同一意義を

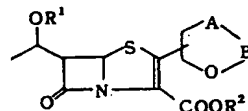
表わす)を有する化合物となし、さらに所望に応じて得られた化合物のカルボキシル基の保護基R²を除去し、カルボキシル基に還元する反応に付し、さらに必要ならば薬理学上許容される塩基と反応させてそれらの塩となすペネム誘導体およびそれらの薬理学上許容される塩の製造法。

10 一般式



で表わされるリン・イリド化合物を加熱して

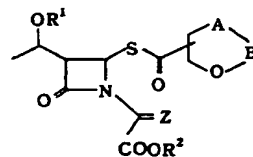
一般式



(式中R¹、R²および基 $\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \text{O} \text{---} \end{array}$ は前記と同一意

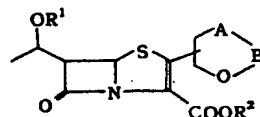
義を表わす)を有する化合物となし、次いで所望に応じて得られた化合物を水酸基の保護基R¹の除去反応ならびにカルボキシル基の保護基R²を除去して各々水酸基、カルボキシル基に還元する反応に付し、さらに必要ならば薬理学上許容される塩基と反応させてそれらの塩となすか、又は

一般式



(式中R¹、R²、Zおよび基 $\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \text{O} \text{---} \end{array}$ は前記と同

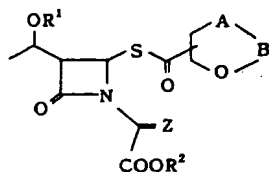
(式中R¹は水酸基の保護基、R²はアリル基又はカルボキシル基の保護基、Zはトリアリールホスホニオ基、-A-は酸素又はメチレン基、-B-はメチレン、エチレン又はカルボニル基を表わす)を有するリン・イリド化合物を加熱して一般式



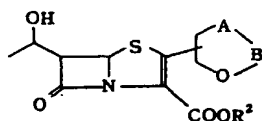
(式中R¹、R²および基 $\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \text{O} \text{---} \end{array}$ は前記と同一意


義を表わす)を有する化合物となし、必要に応じて次に再結晶、カラムクロマトグラフィー又は分取薄層クロマトグラフィーなる群から選ばれた1種ないし2種以上の精製手段により光学分割を行ない、次いで水酸基の保護基R¹およびカルボキシル基の保護基を除去し、さらに必要ならば薬理学上許容される塩基と反応させることを特徴とする特許請求の範囲第9項記載の光学活性ペネム誘導体又はそれらの薬理学上許容される塩の製造法。

11 一般式

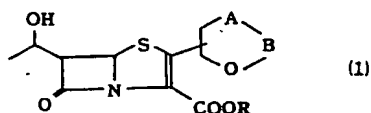


(式中R¹は水酸基の保護基、R²はアリル基又はカルボキシ基の保護基、Zはトリアリールホスホニオ基、-A-は酸素又はメチレン基を表わし、-B-はメチレン、エチレン又はカルボニル基を表わす)を有するリン・イリド化合物の水酸基の保護基R¹を除去したのち再結晶、カラムクロマトグラフィー又は分取薄層クロマトグラフィーなる群から選ばれた1種ないし2種以上の精製手段を用い光学分割し、次いで加熱し一般式



(式中R²および基  は前記と同一意義を

本発明は一般式(1)



(式中Rは水素又はアリル基、-A-は酸素又はメチレン基を表わし、-B-はメチレン、エチレン又はカルボニル基を表わす)を有するベネム誘導体またはそれらの薬理学的許容される塩に関する。

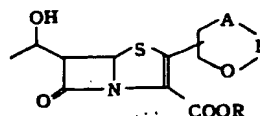
本発明に係る前記一般式(1)を有する化合物は新規化合物であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌等の感染症の治療に対して極めて顕著な効果を有し、医薬品のみならず動物薬として広範囲に使用される。

〔従来技術〕

フレミング(Fleming)によるペニシリンの発明と、フローリー(Florey)らによるペニシリンの化学療法剤としての用途を端緒として多種多様の抗生物質が発明され使用されてきたことは周知

有する)を有する化合物となし、次いでカルボキシ基の保護基を除去し、さらに必要ならば薬理学的許容される塩基と処理することを特徴とする特許請求の範囲第9項記載の光学活性ベネム誘導体又はそれらの塩の製造法。

12 一般式



(式中Rは水素又はアリル基、-A-は酸素又はメチレン基、-B-はメチレン、エチレン又はカルボニル基を表わす)を有するベネム誘導体又はそれらの薬理学的許容される塩を有効成分とする抗菌剤。

13 1日分量が50mgないし5gの有効成分を含有する特許請求の範囲第12項記載の抗菌剤。

3. 発明の詳細な説明

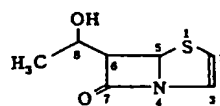
(産業上の利用分野)

のことである。抗生物質の分野において今日わが国において最も汎用されている抗生物質はβ-ラクタム類であり、全抗生物質の80%以上を占めている。

このようにβ-ラクタム抗生物質が広く使用されている理由は抗菌活性の強さや、抗菌スペクトルの広さの他に安全性が高いこともある。これらβ-ラクタム抗生物質が広く使用されてきたのは、これらが発酵によって得られることもある。

微生物によって生産されるβ-ラクタム剤にはペニシリン、セファロsporin、ノカルジシン、クラブラン酸、カルバペネムなどがある。カルバペネム化合物はすでに数多くが放線菌やバクテリアにより生産されているが、ベネム化合物は非天然型β-ラクタムであり、いまだ天然から見い出されていない。

ベネム骨格は以下に示す構造式のように、

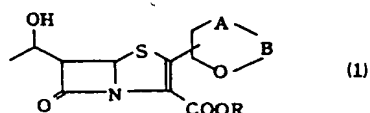


カルバベネム骨格の1位メチレン基を硫黄原子で置換したもので両者は極めて類似した構造を有する。又ペニシリンのベナム骨格は環内に大きな歪を持ち、一方セファロsporinのセフェム骨格は6員環内の二重結合により安定化が妨げられ細菌の細胞壁合成に関与しているトランスペプチダーゼを反応し、その働きを阻害する。これらのことよりベネム骨格にも強力な活性が期待された。事実1-チアチエナマイシン(S. OHYAら *Antimicrob. Agents Chemother.*, 21巻, 492頁, 1982年)やSch 29482(A. K. G. angulyら *J. Antimicrob. Chemother.*, (Suppl. C) 9巻, 1頁, 1982年)などに強力な活性が見い出されている。

前述した如く、骨格の類似性などから数多くのベネム誘導体が合成されている。例えば特開昭54-119486、特開昭54-88291、特開昭56-25110、特開昭57-9784などが挙げられる。

又これらベネム誘導体の合成も数多く報告され

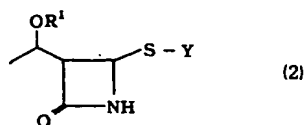
本発明は一般式(1)



(式中Rは水素又はアリル基、-A-は酸素又はメチレン基を表わし、-B-はメチレン、エチレン又はカルボニル基を表わす)を有するベネム誘導体またはそれらの薬理学上許容される塩である。

前記一般式(1)で表わされるベネム誘導体は以下の方法で合成することができる。

このベネム誘導体を合成するための前駆物質であるアゼチジノン誘導体(2)の合成法をまず述べる。



(式中R¹は水酸基の保護基、Yは置換又は無置換フェニル基を表わす)

3(4)-1, 3-ブタンジオールを原料として合

ている。例えばA. Longoら [*Gazz. Chim. Ital.*, 111巻, 371-77頁, 1981年]、V. M. Girijavallabhanら [*Tetrahedron Letters*, 22巻, 3485頁, 1981年]などが挙げられる。

(発明が解決しようとする問題点)

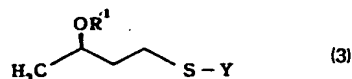
本発明者らは新しい抗生物質を開発することを考えβ-ラクタム抗生物質に照準をあわせた。

β-ラクタム抗生物質のなかでもベネム化合物はその生物学的評価が未だ不明な点も多いが一般に化学的に安定であり腎デヒドロペプチダーゼIに対してもカルバベネムより安定である。

これらの利点を有しさらに広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌に強力な抗菌活性を持ち、その上経口でも使用が可能であるベネム誘導体を見出すべく研究を行ない本発明を完成させた。又この研究の一部として合成法の改良も種々行ない、より安価にベネム誘導体を合成することもあわせて行なった。

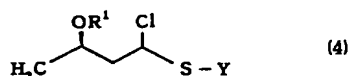
(問題を解決するための手段)

成できる一般式(3)

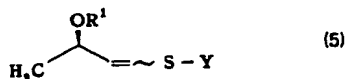


(式中R¹およびYは前記と同一意義を表わす)

(3位dl体は以下の参考文献にある。H. A. Khanら *Tetrahedron Letters*, 23巻, 5083頁, 1982年; Y. Uenoら *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53巻, 3615頁, 1980年およびP. Loiseauら *Pharm. Acta. Helv.*, 58巻, 115頁, 1983年)で示されるブチルスルフィドをN-クロルスクシンイミド又はスルフリルクロリドなどでクロル化し一般式(4)

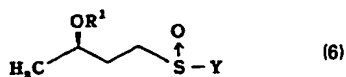


(式中R¹およびYは前記と同一意義を表わす)としたのちアルカリ金属の塩化物、炭酸塩又はアルカリ金属のアルコキシドなどと処理することにより一般式(5)



(式中 R^1 および Y は前記と同一意義を表わし、 $\sim\text{S}-\text{Y}$ は二重結合に対しシスおよびトランス配位をとることを意味する)の化合物を得る。

この脱塩化水素反応は好適には加熱する方がよい。又一般式(3)のブチルスルフィドを α -クロル過安息香酸、過酸化水素水、過安息香酸、過酢酸などの酸化剤を用い一般式(6)で示される



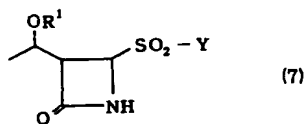
(式中 R^1 および Y は前記と同一意義を表わす)スルホキッドとしたのち、溶媒中加熱することにより前述した一般式(5)の化合物は得られる。

新しく得られる3位に置換基を有する前記一般式(5)は二重結合に対しシス、トランス体の混合物であるが、アゼチジノン誘導体にするには分離

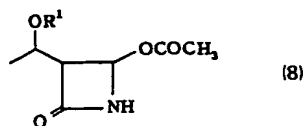
活性でないアゼチジノン誘導体(2)が得られることは当業者には明白である。

以下に本発明化合物の一般式(1)で表わされるベネム誘導体の製造法を記述する。

前記の一般式(2)で表わされるアゼチジノン誘導体は酸化することにより容易にスルホニル体(7)とすることができる。

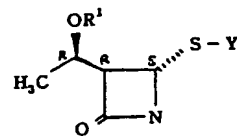
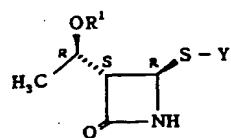


(式中 R^1 および Y は前記と同一意義を表わす)この化合物(7)および一般式(8)



(式中 R^1 は前記と同一意義を表わす)で表わされるアゼチジノン誘導体の4位官能基はチオカルボン酸により置換されることが知られて

する必要はない。この化合物(5)をエーテル系又は塩素系溶媒中クロルスルホニルイソシアネートと反応せしめ、次いでチオフェノールおよびピリジンと処理することにより前記一般式(2)で表わされるアゼチジノン誘導体は得られる。このアゼチジノン誘導体には2種類の異性体が存在する。すなわち $1'R, 3S, 4R$ 体(2a)と $1'R, 3R, 4S$ 体(2b)である。

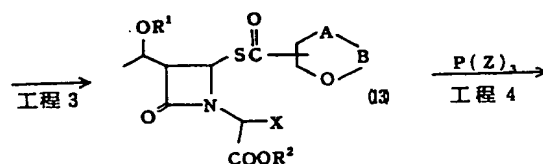
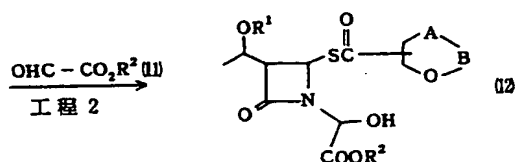
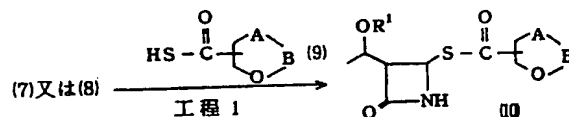


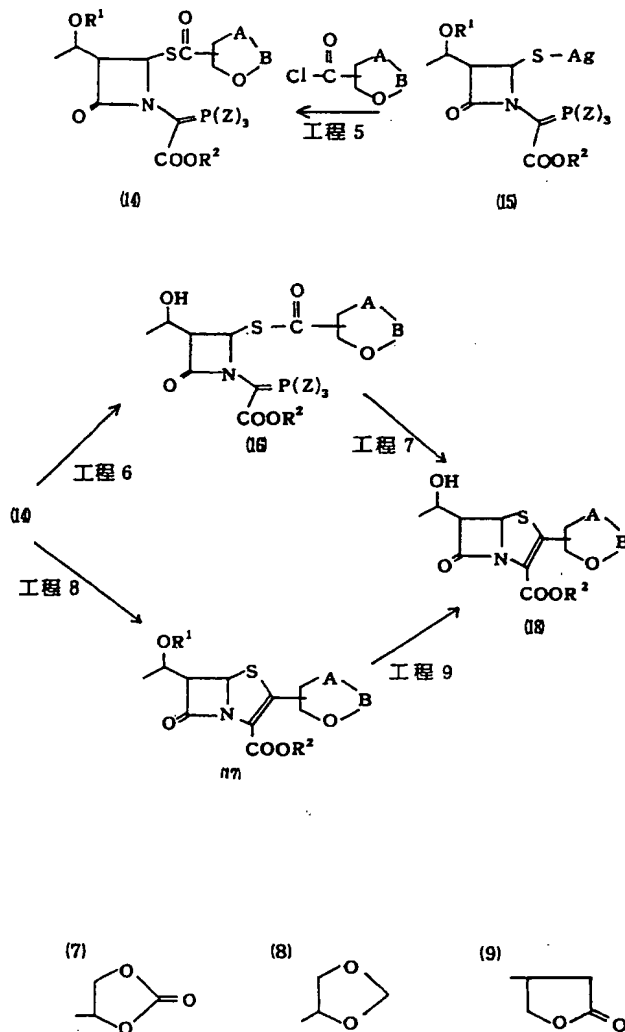
前者はチエナマイシンと同じ立体配置を有している。この2種の分離は再結晶により極めて容易に行なえる。

3(4)-1, 3-ブタンジオールを原料とする代りに光学活性体でない1, 3-ブタンジオールを用い同様な実験操作をすることにより側鎖が光学

活性でない(特開昭56-25110号)。

化合物(7)又は(8)を用いたベネム誘導体(1)は、たとえば、以下に示す方法によって製造することができる。





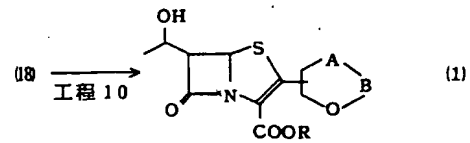
が挙げられる。

前記一般式(1)を有する化合物においては不斉炭素原子に基づく光学異性体および立体異性体が存在し、これらがすべて平面式で示されているが、これによって本発明の記載の範囲は限定されるものでない。しかしながら、好適にはペネム骨格の5位の炭素原子がR配位を有し、6位の炭素原子がS配位の化合物を選択することができる。

6位置換基である1-ヒドロキシエチル基に関してはR配位が好ましく、2位置換基に関してはそのα位炭素がR配位のものが選択される。

前述の工程を順次説明する。

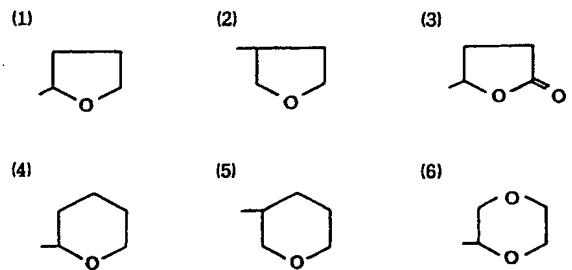
第1工程は一般式(14)を有するチオカルボン酸エステルを得る工程で、一般式(7)又は(8)のアゼチジン誘導体と1.5～2当量の一般式(9)で示されるチオカルボン酸を水とメタノール、エタノールなど



式中R、R¹および基 $\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array}$ は前記と同一意義、

R²はカルボキシ基の保護基又はアリル基、Xはハロゲン、Zはアリル基を表わす。

基 $\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array}$ 部分を表わす具体的な化合物を例示すると、



のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類を溶剤として水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物又はナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドの添加で反応液のpHを8ないし10とすることにより反応は進行する。反応終了後、うすめた鉱酸で中和し、水と混和しない有機溶媒を用い抽出し、有機溶媒層を水洗する。乾燥剤で乾燥したのち、有機溶媒を留去することにより目的化合物(18)は得られる。このようにして得られた目的化合物は精製することなく次の工程に使用されるものもあるが、必要ならばカラムクロマトグラフィー、分取用薄層クロマトグラフィー、再結晶などによりさらに精製することができる。

第2工程は一般式(12)で示されるN-ヒドロキシエステル体を製造する工程で、前記一般式(18)を有する化合物に一般式(11)で表わされるグリオキシル酸エステルをテトラヒドロフラン、ジオキサン

等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類中で加熱還流することにより目的とする付加物である一般式(12)の化合物は得られる。本工程の生成物は溶剤を留去することにより得られ、多くの場合精製することなく次の工程に使用されるが、場合によりカラムクロマトグラフィー、再結晶等によって精製することができる。

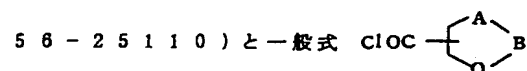
第3工程はハロゲン化し一般式(13)で表わされる化合物を製造する工程である。本工程の反応を実施するにあたって、一般式(12)で表わされる化合物を有機溶剤で希釈し塩基存在下塩化チオニル、臭化チオニルの様なハロゲン化チオニル、オキシ塩化リンのようなオキシハロゲン化リン、五塩化リンで代表されるハロゲン化リンと接触させることにより達成される。本工程において温度は-40℃〜0℃が好ましく、反応は数時間以内に終了する。

又本工程で用いられる塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン

ールホスフィンと処理する。反応温度は通常室温〜100℃でよく用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジンなどの有機塩基が好ましく、溶剤はテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系が好適である。

反応終了後、目的化合物(14)は希酸、希アルカリ、水で順次洗浄し、乾燥剤で乾燥したのち濃縮することにより得られる。このようにして得られた目的化合物は、必要ならばカラムクロマトグラフィー、再結晶法、分取薄層クロマトグラフィー等の精製手段により精製することができる。

一方一般式(15)で表わされる公知化合物(特開昭



(式中基 $\text{C}(\text{A})_2\text{B}$ は前記と同一意義を表わす)

で表わされる酸塩化物を塩化メチレン、クロロホ

又はルチジン等の有機塩基が好ましい。溶剤は本反応に関与しないものであればよいがテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系溶媒が好適である。

本工程の生成物は、反応後、水と混和しない有機溶剤で希釈したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、乾燥剤を加え乾燥し、溶剤を留去することにより得られる。本工程の生成物は精製することなく次の工程に使用されるが、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等の精製手段を用い精製してもよい。また場合によっては、反応終了後不溶物を分別し、母液を濃縮することにより精製することなく次の工程へ用いることもできる。

第4工程は一般式(16)で表わされるリン-イリド化合物を製造する工程である。

本工程の反応を実施するにあたって、反応は前記一般式(13)で示される化合物を有機溶剤に混和し塩基存在下トリフェニルホスフィン等のトリアリ

ルム等の塩素系、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶剤中混合することにより一般式(16)で表わされる目的化合物は得られる。

この工程5を実施するにあたって、反応は通常0℃でないし室温が好適で、5時間以内に終了する。反応終了後、不溶物(主に銀塩)を母液により除き、水で洗い、乾燥剤にて乾燥後濃縮することにより目的化合物(17)は得られる。

このようにして得られる目的化合物(17)は必要ならば工程4で示される精製手段により精製することができる。

第6工程は一般式(18)で表わされる化合物を製造する工程である。

水酸基の保護基は、それぞれの保護基の性質により取り除く方法は異なる。例えばt-ブチルジメチルシリル基などのシリル系保護基を保護基として用いた場合には溶剤で一般式(18)を有する化合物を希釈し、フッ化テトラブチルアンモニウムを接触させることにより容易に反応は進行する。反応は室温付近でよく、使用する溶剤はジオキサン、

テトラヒドロフラン等のエーテル系有機溶剤が好適である。

反応終了後、混合物を と混和しない有機溶剤で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、乾燥剤にて乾燥した後濃縮することにより目的化合物(8)は得られる。この化合物(8)はこのまま次の工程に使用できるが、必要ならばカラムクロマトグラフィー、再結晶、分取薄層クロマトグラフィー等の精製手段により精製することができる。

第7工程は一般式(8)を有するベネム誘導体を製造する工程で、一般式(8)を有する化合物を溶剤中加熱、閉環反応させる工程である。

本工程の実施にあたって、反応に使用される溶剤は特に限定はないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系、ジオキサン、ジエトキシエタン等のエーテル系溶剤が好適である。

反応終了後、本工程の目的化合物(8)は、混合物より減圧下で溶剤を留去することによって得ることができる。このようにして得られた化合物(8)は、

のカルボキシ基の保護基を除去する工程である。保護基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術で知られている方法によって除去される。好適には、保護基が例えばベンジル、パラニトロベンジルのようなアラルキル基の場合には水素およびパラジウム-炭素のような接触還元触媒または硫化ナトリウムのようなアルカリ金属硫化物が挙げられる。

又保護基がアリル基の場合にはトリアリールホスフィン、パラジウムテトラキストリアリールホスフィンを用いる方法が例示されるし、パラジウムテトラキストリアリールホスフィン、トリブチルチンヒドリドを用いる方法も挙げられる。

反応は溶剤の存在下で行なわれ、使用される溶剤は本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、酢酸などの脂肪酸およびこれらの有機溶剤と水との混合溶剤が好適である。

必要ならばカラムクロマトグラフィー、再結晶、分取薄層クロマトグラフィーによりさらに精製することができる。

第8工程は一般式(9)を有するベネム誘導体を製造する工程で、一般式(9)のリン-イリド化合物を工程7と同様に加熱、閉環反応させる工程である。

本工程は第7工程と同様で、反応終了後、濃縮することにより目的化合物(9)は得られる。このようにして得られた化合物は必要ならばカラムクロマトグラフィー、再結晶、分取薄層クロマトグラフィー等の常法により精製することができる。

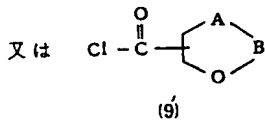
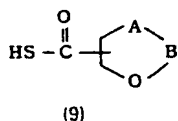
第9工程は前述した一般式(8)を有するベネム誘導体を製造する工程である。

本工程は前述した工程6と全く同様に行なうことができる。工程9も工程6と同様に一般的な精製法、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶、分取薄層クロマトグラフィーなどを用い精製することができる。

第10工程は一般式(11)を有するベネム誘導体を製造する工程で、一般式(8)を有するベネム誘導体

保護基がアラルキル基の場合、反応終了後不溶物をろ過により除き、水および水と混和しない有機溶媒を加え水と有機溶媒層に分配したのち水層を濃縮することにより脱保護された目的化合物は得られる。この目的化合物はさらに必要とあればカラムクロマトグラフィー、再結晶、分取薄層クロマトグラフィー等を用いることにより、さらに精製できる。又アリル基が保護基の場合、反応終了後水及び水と混和しない有機溶剤で希釈したのち炭酸水素カリウムなどの弱アルカリを加え、弱アルカリ溶液とし、その水層を分離、濃縮することにより目的化合物は得られる。この目的化合物はさらに必要とあればカラムクロマトグラフィー、再結晶、分取薄層クロマトグラフィーなどによりさらに精製できる。

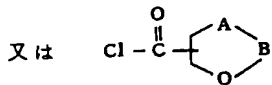
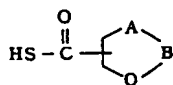
以上の工程のうち、工程1～工程10で、本発明化合物の一般的合成法を記述したが、これらが光学活性体の合成にも全く同じように使用できることはいうまでもない。一般式(7)又は(8)を有する化合物として光学活性体を使用した場合、一般式



(式中基 $\text{C}\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \text{B}$ は前記と同一意義を表わす)

を有する化合物が dl 化合物であっても、工程 2、工程 6 および工程 8 のいずれかに於いてラセミ分割され、光学活性な単一化合物が得られる。

又化合物 (7) 又は (8) が dl 化合物であり、一般式



(式中基 $\text{C}\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \text{B}$ は前記と同一意義を表わす)

を有する化合物が光学活性な単一化合物である場合も、工程 2、工程 6 および工程 8 のいずれかの段階でラセミ分割され、光学的に単一な化合物が得られる。

光学分割の方法は再結晶による方法、カラムク

合成した化合物は新規および既知の化合物であり、これらは特開昭 56-25110 号および特開昭 54-88291 号に記述されている。

本発明の化合物は標準的な試験管内の希釈試験法で試験することにより測定され得る抗菌活性を有している。このような標準微生物学的方法を使用してスタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、ミクロコッカス・ルテウス (*Micrococcus luteus*) などのグラム陽性菌、エッセルヒア・コリ (*Escherichia coli*)、クレブシエラ・ニューモニア (*Klebsiella pneumoniae*)、セラチア・マルセッセンス (*Serratia marcescens*)、プロテウス・モルガニー (*Proteus morganii*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、アルカリゲネス・フェカリス (*Alcaligenes faecalis*)、などのグラム陰性菌、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*) 又嫌気性菌としてバクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、フソバクテリウム・バリ

ロマトグラフィーによる方法又は分取薄層クロマトグラフィーによる分割が好適である。

本発明の前記一般式 (1) において基 R が水素原子であるものは必要に応じて薬理学上許容される塩の形にすることが出来る。そのような塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのような無機金属の塩、リジンなどのアミノ酸塩あるいはアンモニウム塩をあげることができるが、ナトリウム又はカリウムが好適である。

又本発明の一般式 (1) で表わされるベネム誘導体はラセミ体でも強い抗菌活性を示すが、一般的には、それらの異性体のうちで最も好ましいものは (5R, 6S) 配位を有し、さらに 6 位置換基である 1-ヒドロキシエチル基に関しては R 配位である化合物をあげることができる。

この本発明化合物は新規な化合物であり、その上強い抗菌活性を示す。このことは本発明者らが別途合成した化合物との試験管内における抗菌力との比較からも明らかである。この比較のために

ウム (*Fusobacterium varium*) に対して 0.025 ~ 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の試験量で活性を示すことが見い出された。

本発明化合物は一般的なベネム誘導体と同じように生体内の毒性値 (LD_{50}) はあまり高くなく、抗菌剤として経口投与、非経口投与および外用投与のために通常の方法で処方される。

本発明ベネム誘導体の投与量は多くの要因に依存しているが、代表的な一日あたりの投与量は標準の大人に対して 50 ㎎ ~ 5g であり、好ましくは分割投与で 100 ㎎ ~ 4g である。一般的に、その投与は適量の活性成分と適当な生理学的に許容される担体または希釈剤とを含む投与単位で投与されるであろう。

経口投与のためには錠剤またはカプセル剤を用いることができ、これらは活性成分と共に希釈剤、例えば乳糖、グルコース、シユークロース、マンニトール、ソルビトールおよびセルロースと滑剤、例えばタルク、ステアリン酸もしくはその塩を含み、錠剤はさらに、結合剤、例えば珪酸マグネシ

ウム、澱粉などを含有してもよい。

非経口投与、すなわち筋肉内投与、皮下投与に適するには等張水性溶液又は懸濁液が適当である。

本発明の化合物は人間用のみならず、動物用にも用いられる。

本発明の化合物の合成において使用される保護基はβ-ラクタムの技術分野で通常使用される保護基のどれでもよい。適当な水酸基の保護基はt-ブチルジメチルシリル基、t-ブトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基および2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基などが挙げられる。

カルボキシル基の保護基としてはアリル基、2,2,2-トリクロルエチル基、t-ブチル基、p-ニトロベンジル基などであり、アリル基が好ましい。

次の製剤実施例において、活性成分は、たとえば、(1'R, 2'R, 5R, 6S)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2'-テトラヒドロフラン)ベネム-3-カルボン酸カリウム塩または

4	ステアリン酸マグネシウム	5
	全員	350

製造方法

番号1～3の成分を適当な混合機で混合した。

番号4の成分を加えて数分間混合した。その混合物を適当な錠剤成形機で所定の大きさおよび重さに圧縮した。

製剤実施例3

注射用剤

成分	1アンプル中の量		
活性成分	1.0g	0.5g	0.25g

製造方法

活性成分の無菌水溶液を20ml、10mlまたは5mlのアンプル中に活性成分が1.0g、0.5g又は0.25gとなるように充填、密封した。

実施例1

(1'R, 2'R, 3S, 4R及び1'R, 2'S, 3

等量の他の本発明化合物のいずれであってもよい。

製剤実施例1

カプセル剤

番号	成分	mg/カプセル	mg/カプセル
1	活性成分	250	100
2	トウモロコシデンプン	20	10
3	ステアリン酸マグネシウム	5	2
	全員	275	112

製造方法

番号1および2の成分を適当な混合機で混ぜ、番号3の成分を加えさらに混合した。

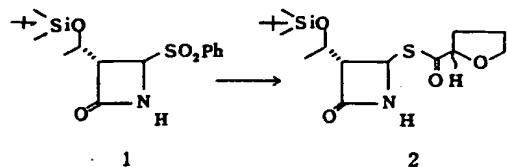
その混合物をカプセル封入機を使用して充填した。

製剤実施例2

錠剤

番号	成分	mg/錠
1	活性成分	250
2	乳糖	55
3	トウモロコシデンプン	40

S, 4R及び1'S, 2'R, 3R, 4S及び1'S, 2'S, 3R, 4S)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-(2'-テトラヒドロフランイルチオ)-2-アゼチジノン(2)



(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-フェニルスルホニル-2-アゼチジノン(1)(1.953g、5.29ミリモル)をアセトン(40ml)に溶解し、水(14ml)を加えた。この混合物にテトラヒドロフラン-2-チオカルボン酸(1.28g、9.68ミリモル)を加え、攪拌下0℃にて1N NaOHを滴下しpH 11.0とした。次いで1NHClにてpH 7.0とした後混合物をクロロホルムにて抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去

し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル70g、ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製し、標記化合物(2)を無色油状物として1.139g（60%）得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{film}}$ (cm^{-1}): 3270 (アミドNH), 1782 (ラクタムC=O), 1702 (チオエステルC=O)

$NMR \delta$ (CDCl_3): 1.20 (1.5H, d, 2'位- CH_3), 1.21 (1.5H, d, 2'位- CH_3), 1.87-2.36 (4H, m), 3.14-3.24 (1H, m, 6位-H), 3.92-4.20 (2H, m), 4.20-4.33 (1H, m, 1'位-H), 4.48 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 2'位-H), 5.19 (0.5H, d, $J=2.3\text{Hz}$, 5位-H), 5.23 (0.5H, d, $J=2.6\text{Hz}$, 5位-H), 6.28 (0.5H, br. s, NH), 0.30 (0.5H, br. s, NH)

実施例 2

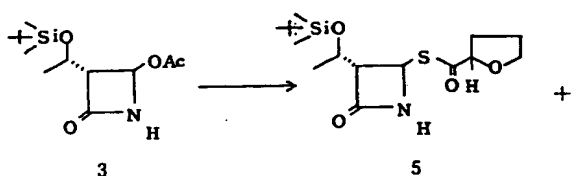
(1'R, 2'R, 3S, 4R 及び 1'R, 2'S, 3

混合物に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (150 ml) にて3回抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(4)を無色油状物として2.34g（82%）得た。

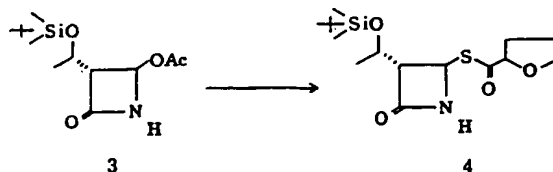
実施例 3

(1'R, 2'S, 3S, 4R) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2'-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン(5) 及び (1'R, 2'R, 3S, 4R) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2'-テトラヒドロフラノイル) - 2 - アゼチジノン(6)

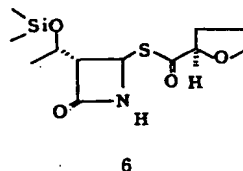
(1)



S, 4R) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2'-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン(4)



(1'R, 3S, 4R) - 4 - アセトキシ - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - アゼチジノン(3) (2.26g、7.9ミリモル) をテトラヒドロフラン (170 ml) 及び水 (60 ml) の混合物に、テトラヒドロフラン - 2 - チオカルボン酸 (2.09g、15.8ミリモル; 2R/2S = 1/1 の混合物) を加えた。この混合物に攪拌下、1N水酸化ナトリウムを滴下し、pH 7.3とした。15分攪拌し、さらにテトラヒドロフラン - 2 - チオカルボン酸 (0.32g、2.4ミリモル) を加え、1N水酸化ナトリウムにて pH 8.0とした。



(1'R, 3S, 4R) - 4 - アセトキシ - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - アゼチジノン(1) (3.28g、11.4ミリモル) をテトラヒドロフラン (170 ml) 及び水 (60 ml) の混合物に、テトラヒドロフラン - 2 - チオカルボン酸 (1.51g、14.7ミリモル; 分割により得られた 2R/2S = 3/1 の混合物) を加えた。この混合物を実施例 2 と同様に処理し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル 800g、4% 酢酸エチル - クロロホルム）にて注意深く分離し、第一分画を濃縮し (1'R, 2'S, 3S, 4R) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2'-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチ

ジノン(5)を無色固型物として1.09g得た。

IR_{max}^{film} (cm⁻¹): 3310 (NH), 1770 (ラクタムC=O), 1688 (チオエステルC=O)

NMRδ (CDCl₃): 0.08 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.19 (3H, d, J=6.0Hz, -CH-CH₃), 1.86-2.37 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂), 3.17 (1H, d, d, 3位-H), 3.91-4.12 (2H, m, CH₂-O-CH₂), 4.21-4.32 (1H, m, -CH-CH₃), 4.48 (1H, d, d, J=5Hz, 2'位-H), 5.23 (1H, d, J=2.6Hz, 4位-H), 5.23 (1H, d, J=2.6Hz, 4位-H), 6.34 (1H, br. s, NH)

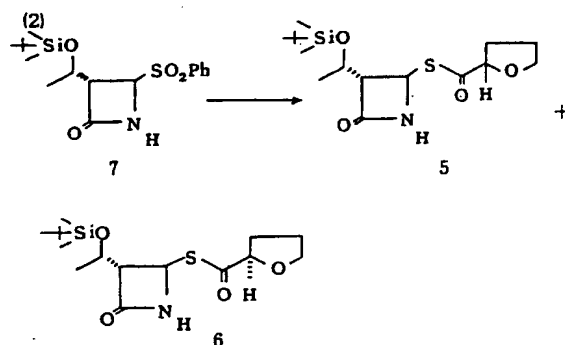
第2分画を濃縮し(1'R, 2'R, 3S, 4R) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2'-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン(6)を無色油状物として2.26g得た。

IR_{max}^{film} (cm⁻¹): 3330 (NH), 1778 (ラクタムC=O)

(1'R, 3S, 4R) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - フェニルスルホニル - 2 - アゼチジノン(7) (9.26g、25.06ミリモル)とテトラヒドロフラン - 2 - チオカルボン酸 (4.96g、37.5ミリモル; 分割により得られた2R/2S=3/1の混合物)を実施例1と同様に処理し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル1200g、4%酢酸エチル-クロロホルム)にて精製し、(1'R, 2'S, 3S, 4R) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2'-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン(5)を無色固型物として1.67g得、このもののスペクトルデータは実施例3-(1)で得られたものと完全に一致した。また(1'R, 2'R, 3S, 4R) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2'-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン(6)を無色油状物として5.46g得、このもののスペクトルデータは実施例3-(2)で得られたものと完全に一致した。

=0), 1688 (チオエステルC=O)

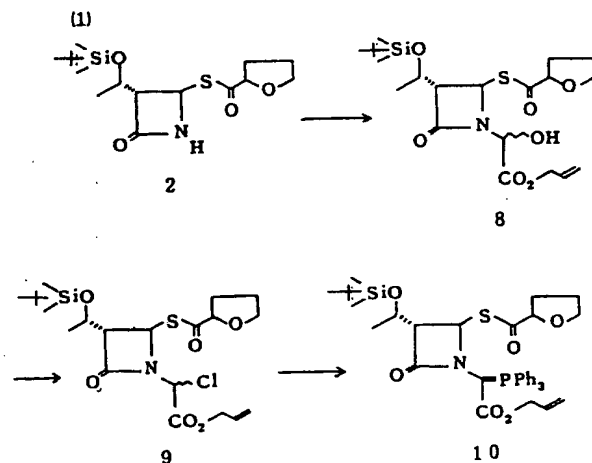
NMRδ (CDCl₃): 0.08 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.21 (3H, d, J=6Hz, -CH-CH₃), 1.83-2.38 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂), 3.18 (1H, d, d, 3位-H), 3.90-4.18 (2H, m, CH₂-O-CH₂), 4.20-4.33 (1H, m, -CH-CH₃), 4.48 (1H, d, d, J=5Hz, 2'位-H), 5.19 (1H, d, J=2.6Hz, 4位-H), 6.40 (1H, br. s, NH)



致した。

実施例4

(1'R, 2'R, 3S, 4R及び1'R, 2'S, 3S, 4R及び1'S, 2''R, 3R, 4S及び1'S, 2'S, 3R, 4S) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2'-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン(10)



3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-(2'-テトラヒドロフラノイルチオ)-2-アゼチジノン(2)(1.225g、3.41ミリモル)とグリオキシル酸アリルエステル(0.540g、4.09ミリモル)をベンゼン(100ml)に溶解し、25時間加熱還流した。共沸される水はモレキュラーシーブス4Aを通し除去した。減圧下ベンゼンを留去し、得られたアルコール化合物(8)は精製することなく用いた。

粗アルコール化合物(8)(1.61g)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、2,6-ルチジン(0.48ml)を加えた。-10℃にて攪拌し、この混合物に塩化チオニル(0.25ml)を加えた。20分後混合物を氷水(50ml)に移し、これをクロロホルムにて3回抽出した。クロロホルム層は水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物はフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル35g、酢酸エチル：ヘキサン=1:3)にて精製し、1-(1'-アリルオキシカルボニル-2'-クロロメチル

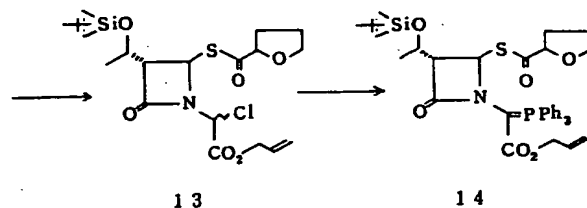
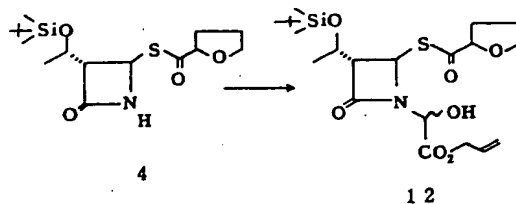
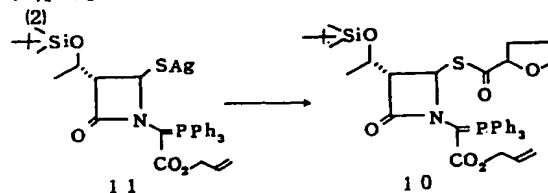
1-(1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-銀チオ-2-アゼチジノン(11)(0.614g)を塩化メチレン(5ml)に溶解し、0℃にて塩化メチレン(1ml)に溶解した2-テトラヒドロフランカルボン酸クロリド(0.117g)を加えた。0℃にて15分攪拌し、室温にて15分攪拌した。不溶物をロ別し、ロ液を飽和炭酸水素ナトリウム、水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(10)を無色油状物として0.295g(71%)得た。

実施例5

(1'R, 2'R, 3S, 4R及び1'R, 2'S, 3S, 4R)-1-(1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-(2'-テトラヒドロフラノイルチオ)-2-アゼチジノン(10)

)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-(2'-テトラヒドロフラノイルチオ)-2-アゼチジノン(9)を淡黄色油状物として1.242g(74%)得た。

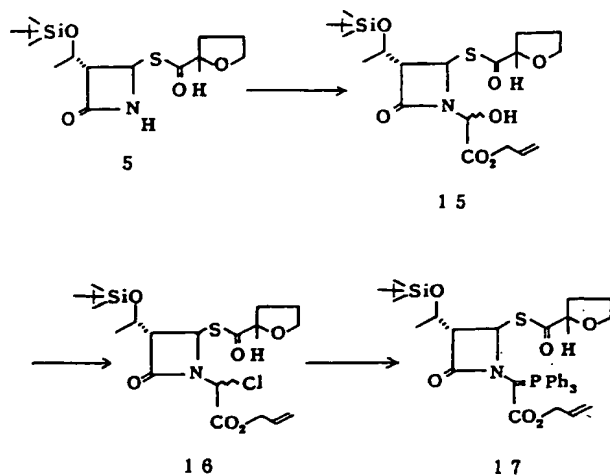
クロル化合物(9)(1.242g、2.52ミリモル)、トリフェニルホスフィン(1.322g、5.04ミリモル)及び2,6-ルチジン(0.324g、3.02ミリモル)の混合物をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、55-60℃にて75時間攪拌した。不溶物をロ別し、ロ液を酢酸エチルにて希釈し、水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル80g、酢酸エチル：ヘキサン=1:2)にて精製し、標記化合物(10)を無色油状物として0.854g(47%)得た。



(1'R, 2'R, 3S, 4R及び1'R, 2'S, 3S, 4R)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-(2'-テトラヒドロフラノイルチオ)-2-アゼチジノン(4)(2.44g、6.79ミリモル)を実施例3-(1)と同様に処理し、標記化合物(10)を無色アモルファスとして1.21g(30%)得た。

実施例 6

(1'R, 2''S, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2''-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン 17

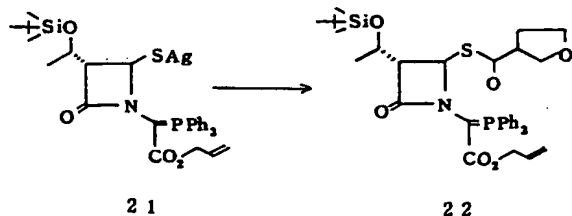


(1'R, 2'S, 3S, 4R) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (

(1'R, 2'R, 3S, 4R) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2'-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン 6 (4.96g, 13.79ミリモル) を実施例 3 - (1) と同様に処理し、標記化合物 20 を無色アモルファスとして 1.62g (36%) 得た。

実施例 8

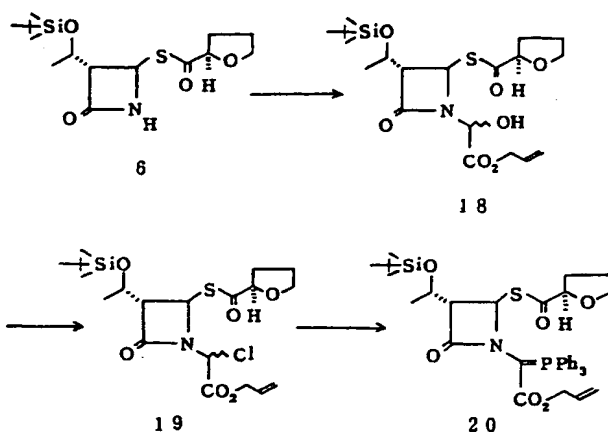
(1'R, 3''R, 3S, 4R 及び 1'R, 3''S, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (3''-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン 22



2'-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン 5 (1.09g, 3.03ミリモル) を実施例 3 - (1) と同様に処理し、標記化合物 18 を無色アモルファスとして 0.39g (18%) 得た。

実施例 7

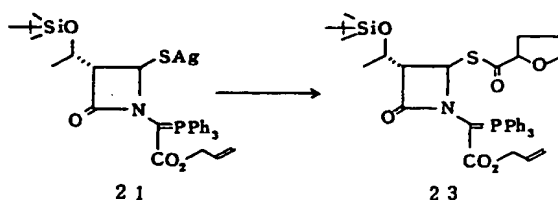
(1'R, 2''R, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2''-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン 20



(1'R, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - 銀チオ-2-アゼチジノン 2 (1.88g) と 3-テトラヒドロフランカルボン酸クロリド (0.404g) とを実施例 3 - (2) と同様に処理し、標記化合物 22 を無色アモルファスとして 1.048g (73%) 得た。

実施例 9

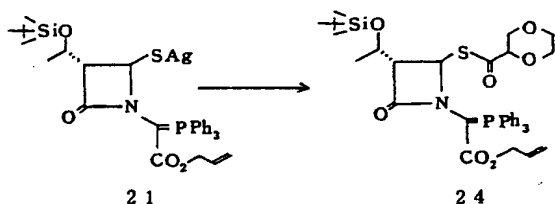
(1'R, 2''R, 3S, 4R 及び 1'R, 2''S, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2''-テトラヒドロピラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン 23



(1'R, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - 銀チオ - 2 - アゼチジノン(21) (1.88g) と 2 - テトラヒドロピランカルボン酸クロリド (0.385g) とを実施例 3 - (2) と同様に処理し、標記化合物(23)を淡黄色アモルファスとして 1.033g (7.06%) 得た。

実施例 10

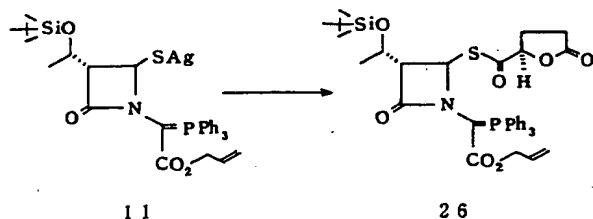
(1'R, 2''R, 3S, 4R 及び 1'R, 2''S, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2'-パラジオキサニルチオ) - 2 - アゼチジノン(24)



1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - 銀チオ - 2 - アゼチジノン(21) (0.363g) と (2S) - 2 - (5-オキソ) オキサニルカルボン酸クロリド とを実施例 3 - (2) と同様に処理し、標記化合物(25)を 0.25g 得た。

実施例 12

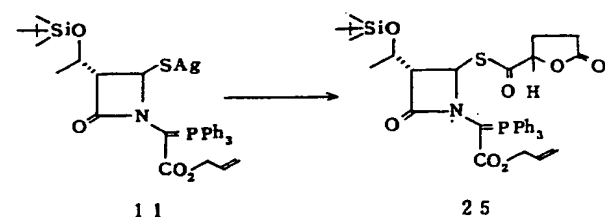
(1'R, 2''R, 3S, 4R 及び 1'S, 2''R, 3R, 4S) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - [2'' - (5'' - オキソ) オキサニルチオ] - 2 - アゼチジノン(26)



(1'R, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - 銀チオ - 2 - アゼチジノン(21) (1.88g) と 2 - パラジオキサニルカルボン酸クロリド (0.389g) とを実施例 3 - (2) と同様に処理し、標記化合物(24)を淡黄色油状物として 1.007g (68.6%) 得た。

実施例 11

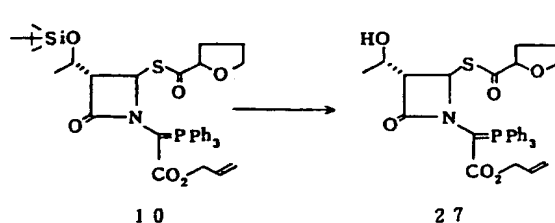
(1'R, 2''S, 3S, 4R 及び 1'S, 2''S, 3R, 4S) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - [2'' - (5'' - オキソ) オキサニルチオ] - 2 - アゼチジノン(25)



1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - 銀チオ - 2 - アゼチジノン(21) (0.363g) と (2R) - 2 - (5-オキソ) オキサニルカルボン酸クロリド とを実施例 3 - (2) と同様に処理し、標記化合物(26)を 0.162g 得た。

実施例 13

(1'R, 2''R, 3S, 4R 及び 1'R, 2''S, 3S, 4R 及び 1'S, 2''R, 3R, 4S 及び 1'S, 2''S, 3R, 4S) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-ヒドロキシエチル) - 4 - (2'' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン(27)



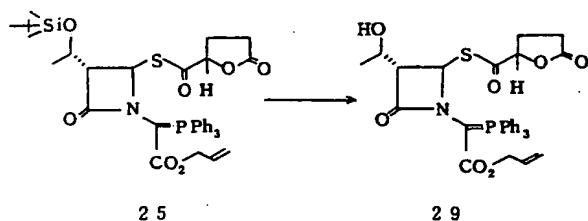
(1'R, 2''R, 3S, 4R及び1'S, 2''S, 3S, 4R及び1'S, 2''R, 3R, 4S及び1'S, 2''S, 3R, 4S) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2''-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (0.295g, 0.41ミリモル) をテトラヒドロフラン (2ml) に溶解し、酢酸 (206 μ l) とテトラヒドロフラン (1ml) の混合物を加えた。次いでテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液、1.23ml) を加え、室温にて62時間攪拌した。反応物を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル10g、酢酸エチル:ヘキサン=2:1~酢酸エチル:ヘキサン=1:2) にて精製し、標記化合物を0.12g (48%) 得た。

実施例14

例13と同様に操作し、標記化合物1.03g (87%) を得た。

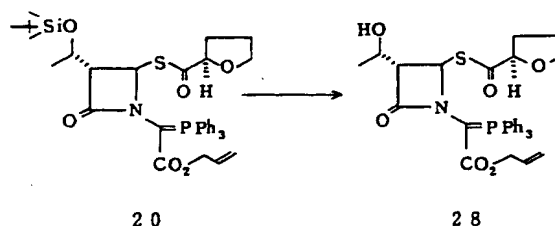
実施例15

(1'R, 2''S, 3R, 4S及び1'S, 2''S, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-ヒドロキシエチル) - 4 - (2''-(5''-オキソ)オキサノイルチオ) - 2 - アゼチジノン



(1'R, 2''R, 3S, 4R及び1'S, 2''R, 3R, 4S) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシ

(1'R, 2''R, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-ヒドロキシエチル) - 4 - (2''-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン

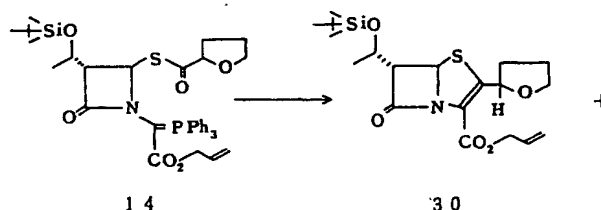


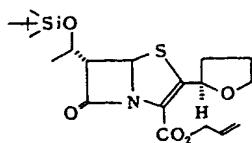
(1'R, 2'S, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2'-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (1.40g, 1.95ミリモル) と酢酸 (0.98ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液、5.9ml) を実施

エチル) - 4 - (2''-(5''-オキソ)オキサノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (0.25g, 0.34ミリモル)、酢酸 (0.2ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液、0.9ml) を実施例13と同様に操作し、標記化合物0.060gを得た。

実施例16

(1'R, 2'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2'-テトラヒドロフラニル) ベネム - 3 - カルボン酸アリルエステル及び(1'R, 2'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2'-テトラヒドロフラニル) ベネム - 3 - カルボン酸アリルエステル





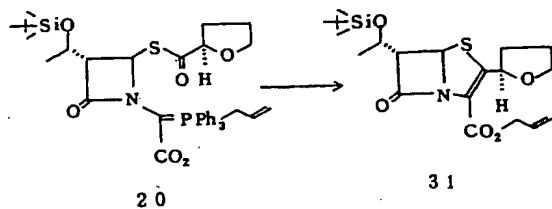
31

(1'R, 2''R, 3S, 4R及び1'R, 2''S, 3S, 4R)-1-(1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-(2''-テトラヒドロフラノイルチオ)-2-アゼチジノン(1.21g、1.69ミリモルとトルエン(120ml)の混合物を16時間還流し、冷後溶媒を留去した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル90g、酢酸エチル:ヘキサン=1:15)にて注意深く精製し、(1'R, 2'S, 5R, 6S)-6-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(2'-テトラヒドロフラニル)ベネム-3-カルボン酸アリルエステル(30)

ニリデンメチル)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-(2''-テトラヒドロフラノイルチオ)-2-アゼチジノン(0.394g、0.55モル)とトルエン(40ml)の混合物を実施例16と同様に操作し、標題化合物を0.176g(73%)得た。

実施例18

(1'R, 2'R, 5R, 6S)-6-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(2'-テトラヒドロフラニル)ベネム-3-カルボン酸アリルエステル(30)



20

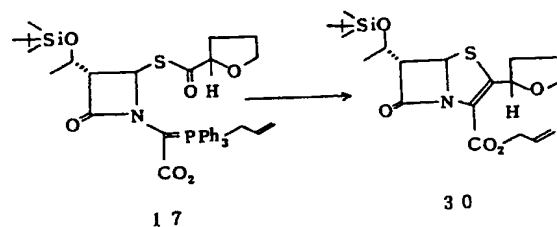
31

(1'R, 2''R, 3S, 4R)-1-(1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラ

ネム-3-カルボン酸アリルエステル(30)を0.247g(33%)得た。また(1'R, 2'R, 5R, 6S)-6-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(2'-テトラヒドロフラニル)ベネム-3-カルボン酸アリルエステル(30)を0.312g(42%)得た。

実施例17

(1'R, 2'S, 5R, 6S)-6-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(2'-テトラヒドロフラニル)ベネム-3-カルボン酸アリルエステル(30)



17

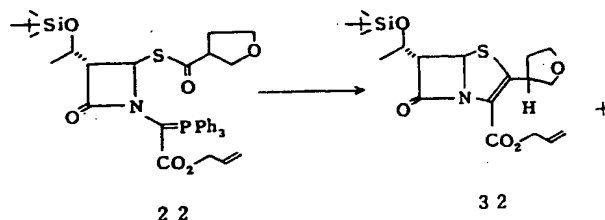
30

(1'R, 2''S, 3S, 4R)-1-(1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラ

ニリデンメチル)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-(2''-テトラヒドロフラノイルチオ)-2-アゼチジノン(2.04g、2.84ミリモル)とトルエン(200ml)の混合物を実施例16と同様に操作し、標題化合物を1.12g(89.8%)得た。

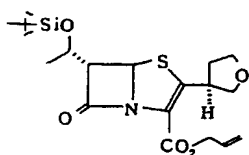
実施例19

(1'R, 3'S, 5R, 6S)-6-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(3'-テトラヒドロフラニル)ベネム-3-カルボン酸アリルエステル(30)及び(1'R, 3'R, 5R, 6S)-6-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(3'-テトラヒドロフラニル)ベネム-3-カルボン酸アリルエステル(30)



22

32



33

(1'R, 3''R, 3S, 4R 及び 1'R, 3''S, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (3''-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン 22 (1.048 g、1.46 ミリモル) とトルエン (100 ml) の混合物を実施例 16 と同様に操作し、標題化合物 23 を 0.329 g (50%)、及び標題化合物 24 を 0.286 g (46%) 得た。

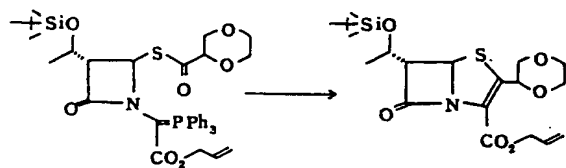
実施例 20

(1'R, 2'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (

2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 4 - (2'-テトラヒドロピラノイルチオ) - 3 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - アゼチジノン 22 (1.033 g、1.41 ミリモル) とトルエン (70 ml) の混合物を実施例 16 と同様に操作し、標題化合物 23 を 0.194 g (30.3%) 及び標題化合物 24 を 0.189 g (29.5%) 得た。

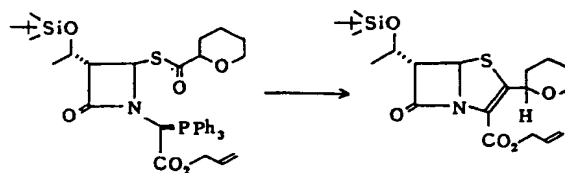
実施例 21

(1'R, 2'S, 5R, 6S 及び 1'R, 2'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2'-パラジオキサニル) ベネム - 3 - カルボン酸アリルエステル 25



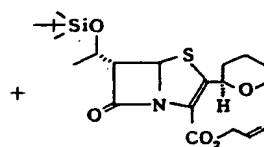
24

2'-テトラヒドロピラニル) ベネム - 3 - カルボン酸アリルエステル 24 及び (1'R, 2'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2'-テトラヒドロピラニル) ベネム - 3 - カルボン酸アリルエステル 25



23

34



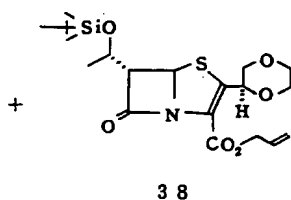
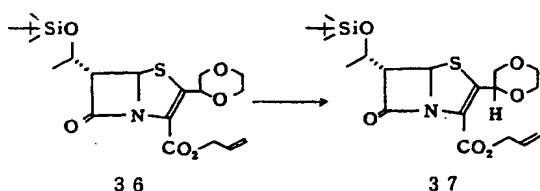
35

(1'R, 2''R, 3S, 4R 及び 1'R, 2''S, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル

(1'R, 2''R, 3S, 4R 及び 1'R, 2''S, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 4 - (2'-パラジオキサノイルチオ) - 3 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - アゼチジノン 22 (1.007 g、1.37 ミリモル) とトルエン (70 ml) の混合物を実施例 16 と同様に操作し標題化合物を 0.496 g (79.5%) 得た。

実施例 22

(1'R, 2'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2'-パラジオキサニル) ベネム - 3 - カルボン酸アリルエステル 25 及び (1'R, 2'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2'-パラジオキサニル) ベネム - 3 - カルボン酸アリルエステル 26



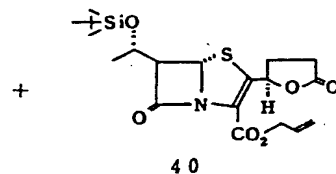
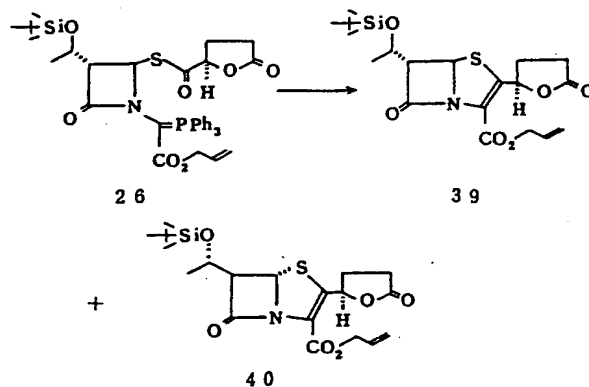
実施例 21 で得られた異性体混合物 (1'R, 2'S, 5R, 6S 及び 1'R, 2'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2'-パラジオキサニル) ベネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (0.333g) をメルク社製 PLC 13895 (クロロホルムにて 5 回展開) を用いて分離し、標題化合物 (37) を

(1'R, 2''R, 3S, 4R 及び 1'S, 2''R, 3R, 4S) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2'' - (5'' - オキソ) オキサノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (0.162g、0.22mmol) とトルエン (50ml) の混合物を実施例 16 と同様に操作し、標題化合物 (39) を 2.3% (2.3%) 及び標題化合物 (40) を 3.0% (3.0%) 得た。

0.1647g (49.5%)、及び標題化合物 (39) を 0.1544g (46.4%) 得た。

実施例 23

(1'R, 2'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - [2' - (5'-オキソ) オキサニル] ベネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (39) 及び (1'S, 2'R, 5S, 6R) - 6 - (1'-tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - [2' - (5'-オキソ) オキサニル] ベネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (40)



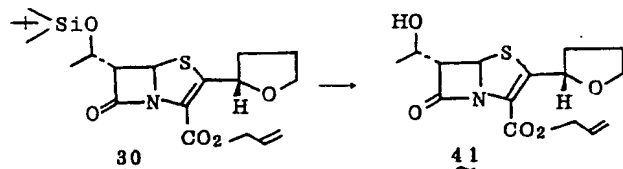
実施例 番号	化合物 番号	反応時間 (時間)	収率 (%)	IR _{film} (cm ⁻¹)	
				ラクタム C=O	エステル C=O
16	30	16	33	1770	1705
	31		42	1770	1695
17	30	16	73		
18	31	5	90		
19	32	24	51	1770	1704
	33		46	1770	1700
20	34	18	30	1782	1703
	35		30	1795	1708
21	36	10	80		
22	37	16	49	1786	1718
	38		47	1790	1708
23	39	0.2	30		
	40		23		

化合物 番号	NMRスペクトルデータ δ (CDCl ₃)
30	0.07(6H, s), 0.88(9H, s), 1.25(3H, d, J=6Hz, 2'位-CH ₃), 1.67-2.06(3H, m), 2.34-2.49(1H, m), 3.66(1H, d, d, J=5Hz, 6'位-H), 3.75-4.00(2H, m), 4.14-4.26(2H, m, 1'位-H), 4.58-4.76(2H, m), 5.23-5.44(2H, m, -CH=CH ₂), 5.54(1H, d, J=1.7Hz, 5'位-H), 5.83-5.99(1H, m, -CH=CH ₂)
31	0.08(6H, s), 0.88(9H, s), 1.24(3H, d, J=6Hz, 2'位-CH ₃), 1.74-2.10(3H, m), 2.38-2.53(1H, m), 3.67(1H, d, d, J=5Hz, 6'位-H), 3.78-4.04(2H, m), 4.16-4.30(1H, m, 1'位-H), 4.58-4.76(2H, m, O-CH ₂ -CH), 5.24-5.43(2H, m, -CH=CH ₂), 5.47(1H, d, J=2Hz, 5'位-H), 5.84-6.02(1H, m, -CH=CH ₂)
32	0.08(6H, s), 0.88(9H, s), 1.25(3H, d, J=6Hz, 2'位-CH ₃), 1.78-1.94(1H, m), 2.17-2.33(1H, m), 3.66(1H, d, d, J=1.3Hz, 4.6Hz, 6'位-H), 3.63-3.85(2H, m), 3.90-4.05(2H, m), 4.19-4.30(1H, m, 1'位-H), 4.37-4.52(1H, m), 4.60-4.80(2H, m, O-CH ₂ -CH=), 5.24(1H, d, d, J=1.3Hz, 10.6Hz, -CH=CH ₂), 5.40(1H, d, d, J=1.3Hz, 7.2Hz, -CH=CH ₂), 5.52(1H, d, J=2.0Hz, 5'位-H), 5.86-6.02(1H, m, -CH=CH ₂)
33	0.08(6H, s), 0.88(9H, s), 1.24(3H, d, J=5.9Hz, 2'位-CH ₃), 1.87-2.04(2H, m), 3.50-3.76(2H, m), 3.89-4.05(2H, m), 3.76-3.89(1H, m), 4.18-4.32(1H, m, 1'位-H), 4.38-4.53(1H, m), 4.60-4.80(2H, m, -O-CH ₂ -CH=), 5.24(1H, d, d, J=1.3Hz, 10.6Hz, -CH=CH ₂), 5.41(1H, d, d, J=1.3Hz, 16.5Hz, -CH=CH ₂), 5.55(1H, d, J=1.3Hz, 5'位-H), 5.85-6.03(1H, m, -CH=CH ₂)
34	0.06(6H, s), 0.88(9H, s), 1.24(3H, d, J=6.00Hz, 2'位-CH ₃), 1.47-1.95(6H, m), 3.46-3.57(1H, br. t), 3.66(1H, d, d, J=1.35Hz, 4.86Hz, 6'位-H), 3.96-4.04(1H, br. d), 4.21(1H, d, q, J=4.86Hz, 6.00Hz, 1'位-H), 4.58-4.76(2H, m, -O-CH ₂ -CH=), 4.99-5.05(1H, m), 5.21-5.47(2H, m, CH=CH ₂), 5.51(1H, d, J=1.35Hz, 5'位-H), 5.85-6.01(1H, m, -CH=CH ₂)

35	0.06(6H, s), 0.86(9H, s), 1.24(3H, d, J=5.94Hz, 2'位-CH ₃), 1.45-1.96(6H, m), 3.66(1H, d, d, J=1.30Hz, 5.94Hz, 6'位-H), 3.50-4.05(2H, m), 4.20(1H, d, q, J=5.94Hz, 5.94Hz, 1'位-H), 4.61-4.76(2H, m, -O-CH ₂ -CH=), 5.04-5.08(1H, m), 5.22-5.43(2H, m, CH=CH ₂), 5.55(1H, d, J=1.30Hz, 5'位-H), 5.85-6.00(1H, m, -CH=CH ₂)
37	0.07(6H, s), 0.88(9H, s), 1.24(3H, d, J=5.94Hz, 2'位-CH ₃), 3.33-3.95(7H, m), 4.21(1H, d, q, J=5.94Hz, 5.94Hz, 1'位-H), 4.62-4.78(2H, m, O-CH ₂ -CH=), 5.23-5.48(3H, m), 5.56(1H, d, J=1.32Hz, 5'位-H), 5.85-6.00(1H, m, -CH=CH ₂)
38	0.07(6H, s), 0.88(9H, s), 1.24(3H, d, J=6.60Hz, 2'位-CH ₃), 3.41-3.97(7H, m), 4.22(1H, d, q, J=5.93Hz), 4.62-4.76(2H, m, -O-CH ₂ -CH=), 5.22-5.48(3H, m), 5.51(1H, d, J=1.32Hz, 5'位-H), 5.85-6.02(1H, m, -CH=CH ₂)
39	0.06(6H, s), 0.87(9H, s), 1.23(3H, d, J=6Hz, 2'位-CH ₃), 2.10-2.20及2.50-2.80(4H, m), 3.74(1H, d, d, J=2Hz, 4Hz, 6'位-H), 4.2-4.3(1H, m, 1'位-H), 4.6-4.8(2H, m, -O-CH ₂ -CH=), 5.25(1H, d, J=1Hz, 10Hz, CH=CH ₂), 5.40(1H, d, J=1.7Hz, -CH=CH ₂), 5.59(1H, d, J=2Hz, 5'位-H), 5.92-5.99(1H, m, CH=CH ₂), 6.02(1H, t, J=7Hz, 2'位-H)
40	0.07(6H, s), 0.87(9H, s), 1.24(3H, d, J=6Hz, 2'位-CH ₃), 2.05-2.22及2.6-2.8(4H, m), 3.72(1H, d, d, J=2Hz, 4Hz, 6'位-H), 4.23(1H, m, 1'位-H), 4.6-4.8(2H, m, -O-CH ₂ -CH=), 5.25(1H, d, d, J=1Hz, 10Hz, -CH=CH ₂), 5.39(1H, d, d, J=1Hz, 17Hz, -CH=CH ₂), 5.65(1H, d, J=2Hz, 5'位-H), 5.85-6.0(1H, m, -CH=CH ₂), 6.10(1H, t, J=7Hz, 2'位-H)

実施例 2 4

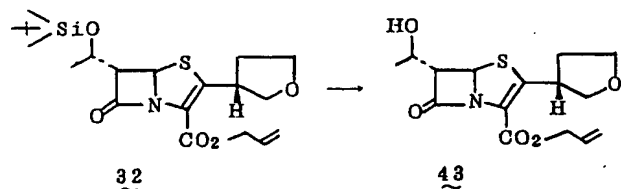
(1'R, 2'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (41)



(1'R, 2'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (30) (0.176 g, 0.40 ミリモル), 酢酸 (201 μl) 及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中 1 M 溶液 1.2 ml) を実施例 15 と同様に操作し標題化合物 (41) を 0.105 g (86%) 得た。

実施例 2 5

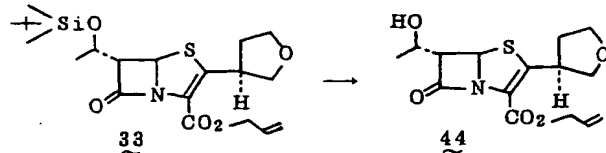
(1'R, 2'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロフラニル) ペ



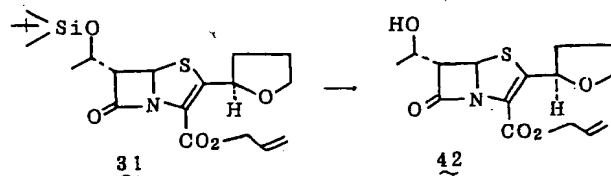
(1'R, 3'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (3''-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (32) (0.200 g, 0.45 ミリモル), 酢酸 (0.228 ml) 及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中 1 M 溶液, 1.36 ml) を実施例 15 と同様に操作し、標題化合物 (43) を 0.131 g (89%) 得た。

実施例 2 7

(1'R, 3'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (3''-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (44)



ネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (42)



(1'R, 2'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (31) (1.12 g, 2.55 ミリモル), 酢酸 (1.28 ml) 及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中 1 M 溶液, 7.64 ml) を実施例 15 と同様に操作し標題化合物 (42) を 0.877 g 得た。

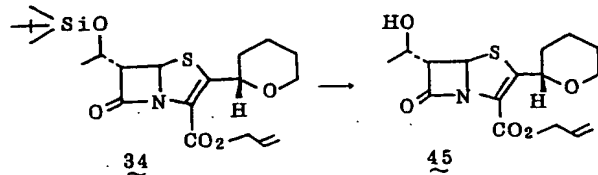
実施例 2 6

(1'R, 3'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (3''-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (43)

(1'R, 3'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (3''-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (33) (0.200 g, 0.45 ミリモル), 酢酸 (0.228 ml) 及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中 1 M 溶液, 1.36 ml) を実施例 15 と同様に操作し、標題化合物 (44) を 0.149 g 得た。

実施例 2 8

(1'R, 2'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (45)

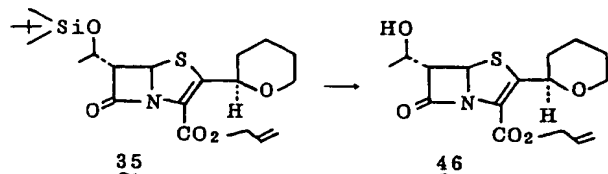


(1'R, 2'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸ア

リルエステル(34)(0.189g, 0.42ミリモル), 酢酸(0.21ml)及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド(テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.25ml)を実施例15と同様に操作し、標題化合物(45)を0.131g(92%)得た。

実施例29

(1'R, 2'R, 5R, 6S)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2'-テトラヒドロピラニル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(46)

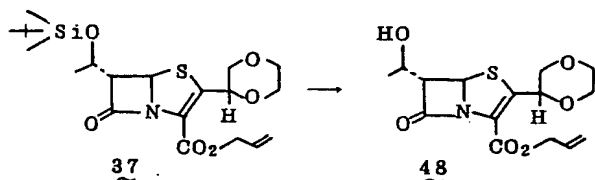


(1'R, 2'R, 5R, 6S)-6-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(2'-テトラヒドロピラニル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(35)(0.194g, 0.428ミリモル), 酢酸(0.21ml)及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド(テトラヒドロフラン中1M溶液,

得た。

実施例31

(1'R, 2'S, 5R, 6S)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2'-パラジオキサニル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(48)



(1'R, 2'S, 5R, 6S)-6-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(2'-パラジオキサニル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(37)(0.165g, 0.361ミリモル), 酢酸(0.18ml)及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド(テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.08ml)を実施例15と同様に操作し、標題化合物(48)を0.109g(88%)得た。

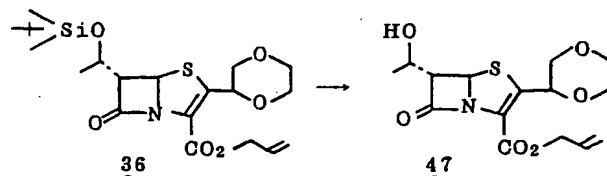
実施例32

(1'R, 2'R, 5R, 6S)-6-(1'-ヒドロキシ

1.28ml)を実施例15と同様に操作し、標題化合物(46)を0.133g(92%)得た。

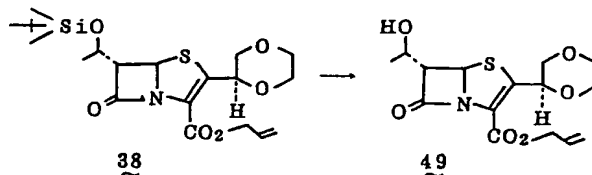
実施例30

(1'R, 2'S, 5R, 6S及び1'R, 2'R, 5R, 6S)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2'-パラジオキサニル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(47)



(1'R, 2'S, 5R, 6S及び1'R, 2'R, 5R, 6S)-6-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(2'-パラジオキサニル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(36)(0.163g, 0.358ミリモル), 酢酸(0.179ml)及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド(テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.07ml)を実施例15と同様に操作し、標題化合物(47)を0.120g(98%)

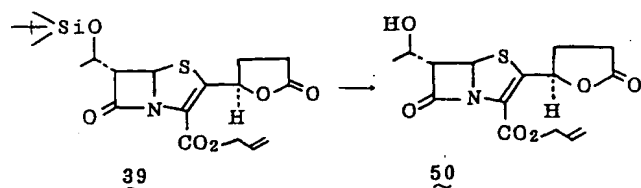
エチル)-2-(2'-パラジオキサニル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(49)



(1'R, 2'R, 5R, 6S)-6-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(2'-パラジオキサニル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(38)(0.154g, 0.339ミリモル), 酢酸(0.17ml)及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド(テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.02ml)を実施例15と同様に操作し、標題化合物(49)を0.111g(95.7%)得た。

実施例33

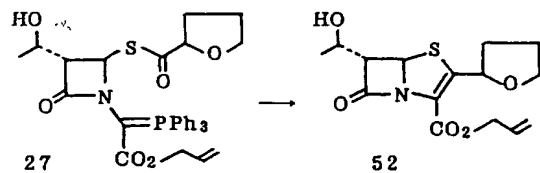
(1'R, 2'R, 5R, 6S)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2'-5'-オキソ)オキソラニル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(50)



(1'R, 2'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2''-(5'-オキソ)オキソラニル)ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(39)(23 ㍑, 0.05 モル), 酢酸(0.035 ml)及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド(テトラヒドロフラン中1 M 溶液, 0.21 ml)を実施例15と同様に操作し、標題化合物(50)を13 ㍑(76%)得た。

実施例34

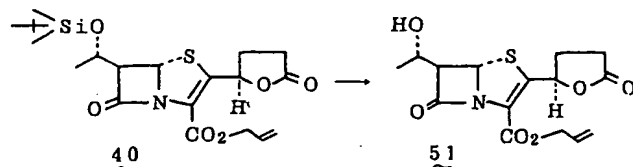
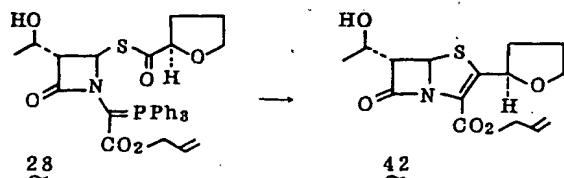
(1'S, 2'R, 5S, 6R) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-(5'-オキソ)オキソラニル)ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(51)



(1'R, 2'R, 3S, 4R及び1'R, 2'S, 3S, 4R及び1'S, 2'R, 3R, 4S及び1'S, 2'S, 3R, 4S) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2-トリフエニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1''-ヒドロキシエチル) - 4 - (2''-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン(27)(0.666 ㍑, 1.10 ミリモル)とトルエン(70 ml)の混合物を実施例16と同様に操作し標題化合物(52)を

実施例36

(1'R, 2'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロフラニル)ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(42)



(1'S, 2'R, 5S, 6R) - 6 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2''-(5'-オキソ)オキソラニル)ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(40)(30 ㍑, 0.066 ミリモル), 酢酸(0.35 μl)及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド(テトラヒドロフラン中1 M 溶液, 0.5 ml)を実施例15と同様に操作し、標題化合物(51)を15 ㍑(67%)得た。

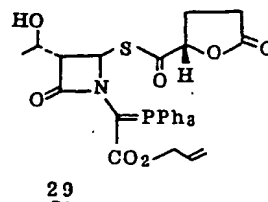
実施例35

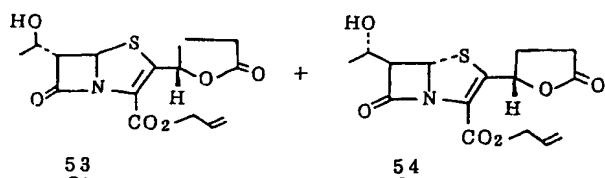
(1'R, 2'R, 3S, 4R及び1'R, 2'S, 3S, 4R及び1'S, 2'R, 3R, 4S及び1'S, 2'S, 3R, 4S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロフラニル)ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(52)

(1'R, 2'R, 3S, 4R) - 1 - (1'-アリルオキシカルボニル - 2-トリフエニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1''-ヒドロキシエチル) - 4 - (2''-テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン(28)(1.03 g, 1.71 ミリモル)とトルエン(100 ml)の混合物を実施例16と同様に操作し、標題化合物(42)を0.500 g(91%)得た。

実施例37


(1'R, 2'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-(5'-オキソ)オキソラニル)ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(53)及び(1'S, 2'S, 5S, 6R) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-(5'-オキソ)オキソラニル)ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(54)





(1''R, 2''S, 3R, 4S 及び 1'S, 2''S, 3S, 4R)
 -1-(1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリ
 フェニルホスホラニリデンメチル)-3-(1'-
 ヒドロキシエチル)-4-[2''-(5''-オキソ)
 オキソラニノイルチオ]-2-アゼチジノン(29)
 (0.060g)とトルエン(20ml)の混合物を実施
 例16と同様に操作し、標題化合物(53)を10mg
 (30%)及び標題化合物(54)を5mg(15%)得た。

実施例 番号	化合物 番号	反応時間 (時間)	収率 (%)	IR film (cm ⁻¹) max		
				アルコール (OH)	ラクタム C=O	エステル C=O
35	52	10	66	3440	1783	1708
24	41	72	86	3460	1786	1713
25	42	22	100	3470	1796	1705
26	43	15.5	89	3350	1786	1704
27	44	15.5	100	3400	1793	1707
28	45	18	92	3410	1785	1710
29	46	18	92	3475	1788	1710
30	47	16	98	3380	1783	1708
31	48	16	88	3455	1795	1718
32	49	16	96	3460	1793	1718
33	50	16	76			
34	51	16	67			
37	53	16	30			
	54		15			

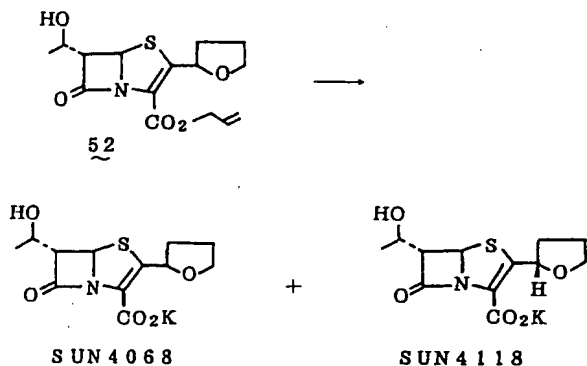
化合物 番号	NMR スペクトルデータ - δ (CDCl ₃)
41	1.36(3H, d, J=6Hz, 2'位-CH ₃), 1.60-2.09(4H, m), 2.35-2.50(1H, m), 3.71(1H, d, d, J=8Hz, 6位-H) 3.76-4.01(2H, m), 4.16-4.43(1H, m, 1'位-H), 4.66及び4.76(各々1H, d, d, J=5Hz, 14Hz, O-CH ₂ CH=) 5.26(1H, d, d, J=11Hz, CH=CH ₂), 5.34-5.48(2H, m, CH=CH ₂ 及び  , 5.58(1H, d, J=1.7Hz, 5位-H), 5.87-6.03(1H, m, CH=CH ₂)
42	1.35(3H, d, J=7Hz, 2'位-CH ₃), 1.75-2.08(4H, m), 2.40-2.52(1H, m), 3.72(1H, d, d, J=8Hz, 6位-H) 3.81-3.89(1H, m), 3.94-4.02(1H, m), 4.16-4.26(1H, m, 1'位-H), 4.77及び4.64(各々1H, d, d, J=13Hz, O-CH ₂ CH=), 5.26(1H, d, d, J=11Hz, -CH=CH ₂), 5.36(1H, d, d, J=7Hz, 2'位-H), 5.41(1H, d, d, J= 17Hz, CH=CH ₂), 5.51(1H, d, J=1.6Hz, 5位-H), 5.88-6.02(1H, m, CH=CH ₂)
43	1.36(3H, d, J=6.6Hz, 2'位-CH ₃), 1.79-1.98(1H, m), 2.17-2.33(1H, m), 3.64-3.87(3H, m), 3.92-4.06 (2H, m), 4.17-4.35(1H, m, 1'位-H), 4.35-4.50(1H, m), 4.67及び4.79(各々1H, d, d, J=5.3Hz, 13Hz, OCH ₂ CH ₂), 5.27(1H, d, d, J=1.3Hz, 9.9Hz, CH=CH ₂), 5.41(1H, d, d, J=1.3Hz, 17.2Hz, CH=CH ₂), 5.55(1H, d, J=1.3Hz, 5位-H), 5.87-6.05(1H, m, CH=CH ₂)
44	1.36(3H, d, J=6.6Hz, 2'位-CH ₃), 1.86-2.09(1H, m), 2.26-2.43(1H, m), 3.61-3.76(2H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 3.88-4.05(2H, m), 4.16-4.31(1H, m, 1'位-H), 4.35-4.50(1H, m), 4.66及び4.78(各々1H, d, d, J=5Hz, 14Hz, OCH ₂ CH=), 5.27(1H, d, d, J=1.3Hz, 10.6Hz, CH=CH ₂), 5.41(1H, d, d, J=1.3Hz, 17.2Hz, CH=CH ₂), 5.58(1H, d, J=2.0Hz, 5位-H), 5.88-6.05(1H, m)

化合物 番号	N M R スペクトルデータ δ (CDCl ₃)
45	1.34 (1H, d, J=5.94 Hz, 2'位-CH ₃), 1.42-1.97 (6H, m), 3.71 (1H, d, d, J=1.98 Hz, 5.34 Hz, 6位-H), 3.46-3.54 (1H, m), 4.01-4.08 (1H, m), 4.23 (1H, d, q, J=5.34 Hz, 5.94 Hz, 1'位-H), 4.62-4.80 (2H, m, -OCH ₂ CH=), 5.04 (1H, d, d, J=1.98 Hz, 8.58 Hz, 2''位-H), 5.26-5.39 (2H, m, CH=CH ₂), 5.56 (1H, d, J=1.98 Hz, 5位-H), 5.87-6.02 (1H, m, CH=CH ₂)
46	1.35 (1H, d, J=6.6 Hz, 2'位-CH ₃), 1.44-1.97 (6H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 3.70 (1H, d, d, J=1.98 Hz, 6.6 Hz, 6位-H), 3.99-4.03 (1H, m), 4.22 (1H, d, q, J=6.6 Hz, 6.6 Hz, 1'位-H), 4.61-4.81 (2H, m, OCH ₂ CH=), 5.02 (1H, br. d, 2''位-H), 5.22-5.47 (2H, m, CH=CH ₂), 5.54 (1H, d, J=1.98 Hz, 5位-H), 5.88-6.02 (1H, m, CH=CH ₂)
48	1.36 (3H, d, J=5.94 Hz, 2'位-CH ₃), 3.30-4.02 (7H, m), 4.23 (1H, d, q, J=5.94 Hz, 6.6 Hz, 1'位-H), 4.62-4.86 (2H, m, OCH ₂ CH=), 5.23-5.48 (3H, m), 5.60 (1H, d, J=1.98 Hz, 5位-H), 5.87-6.03 (1H, m, CH=CH ₂)
49	1.35 (3H, d, J=6.60 Hz, 2'位-CH ₃), 3.41-3.99 (7H, m), 4.23 (1H, d, q, J=6.60 Hz, 6.60 Hz, 1'位-H), 4.61-4.85 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ =), 5.23-5.47 (3H, m), 5.55 (1H, d, J=1.31 Hz, 5位-H), 5.88-6.03 (1H, m, -CH=CH ₂)
50	1.35 (3H, d, J=7.0 Hz, 2'位-CH ₃), 2.0-2.8 (4H, m), 3.79 (1H, d, d, J=2 Hz, 6 Hz, 6位-H), 4.23 (1H, q, J=7 Hz, 1'位-H), 4.65及び4.78 (各々1H, d, d, J=6 Hz, 13 Hz, OCH ₂ CH=), 5.28 (1H, d, J=11 Hz, CH=CH ₂), 5.41 (1H, d, d, J=2 Hz, 17 Hz, CH=CH ₂), 5.62 (1H, d, J=2 Hz, 5位-H), 5.9-6.0 (1H, m, CH=CH ₂), 6.01 (1H, t, J=7 Hz, 2''位-H)

化合物 番号	N M R スペクトルデータ δ (CDCl ₃)
51	1.35 (3H, d, J=7.0 Hz, 2'位-CH ₃), 2.0-2.8 (4H, m), 3.79 (1H, d, d, J=2 Hz, 6 Hz, 6位-H), 4.23 (1H, q, J=7 Hz, 1'位-H), 4.65及び4.78 (各々1H, d, d, J=6 Hz, 13 Hz, OCH ₂ CH=), 5.28 (1H, d, J=11 Hz, -CH=CH ₂), 5.41 (1H, d, d, J=2 Hz, 17 Hz, CH=CH ₂), 5.62 (1H, d, J=2 Hz, 5位-H), 5.9-6.0 (1H, m, CH=CH ₂), 6.01 (1H, t, J=7 Hz, 2''位-H)
52	1.36 (3H, d, J=6 Hz, 2'位-CH ₃), 1.60-2.09 (4H, m), 2.35 (1H, m), 3.71 (1H, d, d, J=8 Hz, 6位-H), 3.76-4.02 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m, 1'位-H), 4.58-5.90 (2H, m, -OCH ₂ -CH=), 5.26 (1H, d, d, J=11 Hz, -CH=CH ₂), 5.30-5.48 (2H, m, CH=CH ₂ 及び2''位-H), 5.51 (0.6H, d, J=1.6 Hz, 5位-H), 5.58 (0.4H, d, J=1.7 Hz, 5位-H), 5.87-6.03 (1H, m, -CH=CH ₂)
53	1.19 (3H, d, J=8 Hz, 2'位-CH ₃), 2.01-2.10 (2H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 3.76 (1H, d, d, J=2 Hz, 8 Hz, 6位-H), 4.24 (1H, br. t, 1'位-H), 4.67及び4.79 (各々1H, d, d, J=7 Hz, 15 Hz, -OCH ₂ CH=), 5.28 (1H, d, d, J=3 Hz, 10 Hz, -CH=CH ₂), 5.40 (1H, d, d, J=3 Hz, 7 Hz, -CH=CH ₂), 5.66 (1H, d, J=2 Hz, 5位-H), 5.86-6.01 (1H, m, CH=CH ₂), 6.07 (1H, t, J=8 Hz, 2''位-H)

実施例 38

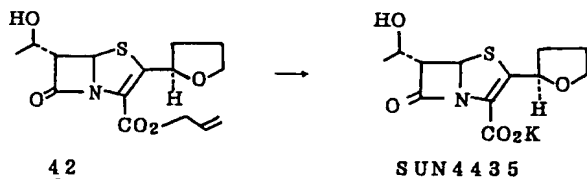
(1'R, 2'R, 5R, 6S 及び 1'S, 2'S, 5R, 6S 及び 1'S, 2'R, 5S, 6R 及び 1'S, 2'S, 5S, 6R) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2"-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN4068) 及び (1'R, 2'S, 5R, 6S 及び 1'S, 2'R, 5S, 6R) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2"-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN4118)



(1'R, 2'R, 3S, 4R 及び 1'R, 2'S, 3S, 4R 及び 1'S, 2'R, 3R, 4S 及び 1'S, 2'S, 3R, 4S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2"-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN4118) を無色粉末として 3.9 ㍉ (93%) 得た。

実施例 39

(1'R, 2'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2"-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN4435)



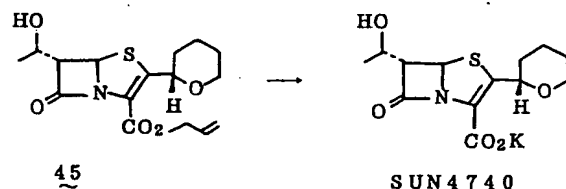
(1'R, 2'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2"-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (42) (0.500 g, 1.54 ミリモル), トリフェニルホスフィン (0.0384 g), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.0384 g) 及び 2-エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 3.1

(1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2"-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (52) (43 ㍉, 0.13 ミリモル), トリフェニルホスフィン (33 ㍉) 及びパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (3.3 ㍉) の混合物を塩化メチレン (0.4 ml) に溶解し、室温攪拌下 2-エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 0.4 ml) を加えた。1 時間後混合物にアセトン (2 ml) を加え、不溶物をろ別した。不溶物をアセトン, エーテルにて順次洗浄し、真空デシケターにて乾燥し、(1'R, 2'R, 5R, 6S 及び 1'R, 2'S, 5R, 6S 及び 1'S, 2'R, 5S, 6R 及び 1'S, 2'S, 5S, 6R) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2"-テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN4068) (1'R, 2'R, 5R, 6S 及び 1'S, 2'S, 5S, 6R / 1'R, 2'S, 5R, 6S 及び 1'S, 2'R, 5S, 6R = 3/1 の混合物) を無色粉末として 23.5 ㍉ (55.8%) 得た。またロ液より 2 番晶として得られる結晶をろ取し、真空デシケターにて乾燥し、(1'R, 2'S, 5R,

ml) を実施例 38 と同様に操作し、標題化合物 (SUN4435) を 9.6 ㍉ (19.3%) 得た。

実施例 40

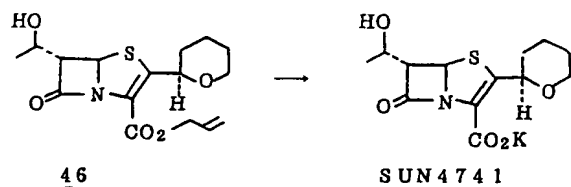
(1'R, 2'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2"-テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN4740)



(1'R, 2'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2"-テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (45) (48.7 ㍉, 0.144 ミリモル), トリフェニルホスフィン (1 ㍉), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (1 ㍉) 及び 2-エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 0.28 ml) を実施例 38 と同様に操作し、標題化合物 (SUN4740) を 14.2 ㍉ (29.2%) 得た。

実施例 4 1

(1'R, 2''R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN4741)

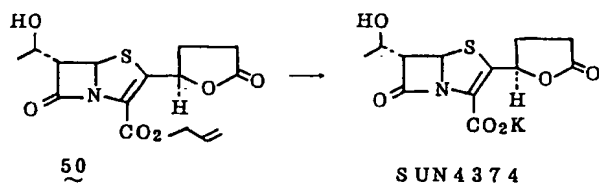


(1'R, 2''R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(46)(43.8 ㍉), トリフェニルホスフィン(1 ㍉), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(1 ㍉) 及び 2-エチルヘキサン酸カリウム塩(酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 0.25 ml) を実施例 38 と同様に操作し、標題化合物(SUN4741)を 13.8 ㍉ (31.7%) 得た。

実施例 4 2

(1'R, 2''S, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシ

ル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN4374)

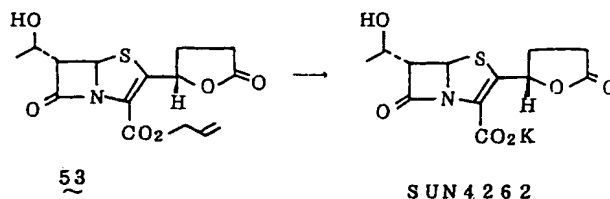


(1'R, 2''R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-(5'-オキソ)オキソラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(50)(15 ㍉, 0.044 ミリモル), トリフェニルホスフィン(0.2 ㍉), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.2 ㍉) 及び 2-エチルヘキサン酸カリウム塩(酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 0.1 ml) を実施例 38 と同様に操作し、標題化合物(SUN4374)を 6 ㍉ (40%) 得た。

実施例 4 4

(1'S, 2''R, 5S, 6R) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-(5'-オキソ)オキソラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN

エチル) - 2 - (2''-(5'-オキソ)オキソラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN4262)

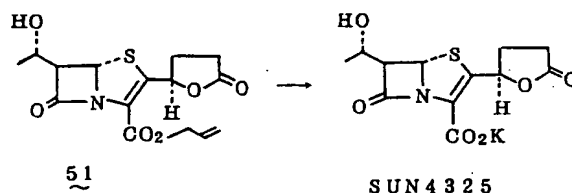


(1'R, 2''S, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-(5'-オキソ)オキソラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(53)(10 ㍉, 0.029 ミリモル), トリフェニルホスフィン(0.2 ㍉), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.2 ㍉) 及び 2-エチルヘキサン酸カリウム塩(酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 0.06 ml) を実施例 38 と同様に操作し、標題化合物(SUN4262)を 3 ㍉ (30%) 得た。

実施例 4 3

(1'R, 2''R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-(5'-オキソ)オキソラニル

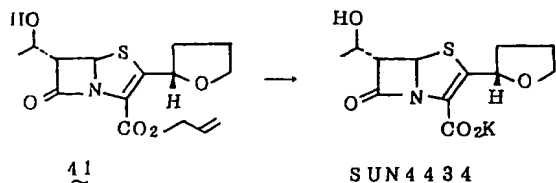
4325)



(1'S, 2''R, 5S, 6R) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-(5'-オキソ)オキソラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(51)(4.9 ㍉, 0.015 ミリモル), トリフェニルホスフィン(0.1 ㍉), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.1 ㍉) 及び 2-エチルヘキサン酸カリウム塩(酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 0.004 ml) を実施例 38 と同様に操作し、標題化合物(SUN4325)を 2.7 ㍉ (55%) 得た。

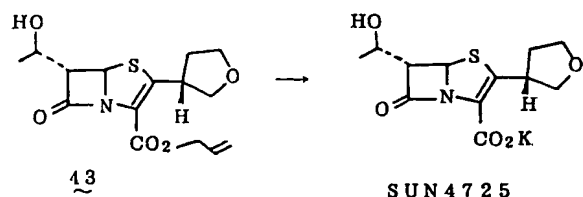
実施例 4 5

(1'R, 2''S, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロフランニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN4434)



(1'R, 2''S, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロフラン-3-イル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(41) (20 mg, 0.061ミリモル) とパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(1.4 mg) の混合物をテトラヒドロフラン(0.8 ml) に溶解し、-10℃で攪拌下トリ-n-ブチルチンヒドリド(20 μl) を加えた。25分後酢酸(4 μl) を加えさらに10分間攪拌した。減圧下濃縮し、残留物に水(3 ml) 及び酢酸エチル(2 ml) を加えた。攪拌下、この混合物に2 M炭酸水素カリウムを滴下し、pH 8.1とした。有機層を水で3回抽出し、水層は合わせて酢酸エチルにて洗浄した。水層は凍結乾燥し、得られた残留物はXAD-2(9 ml) を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(SUN4434) を得た。

エチル) - 2 - (3'-テトラヒドロフラン-3-イル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩(SUN4725)



(1'R, 3'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (3'-テトラヒドロフラン-3-イル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(43) (80 mg, 0.25ミリモル), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(5.6 mg), トリ-n-ブチルチンヒドリド(0.079 ml), 酢酸(17 μl) を実施例45と同様に操作し、標記化合物(SUN4725) を51 mg(64%) 得た。

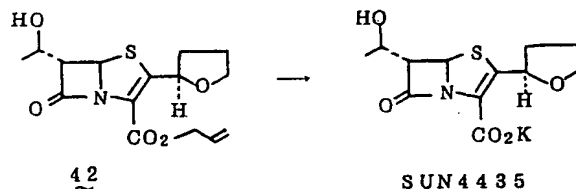
実施例 48

(1'R, 3'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (3'-テトラヒドロフラン-3-イル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩(SUN4726)

を無色粉末として8.8 mg(44%) 得た。

実施例 46

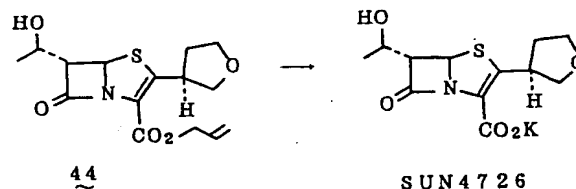
(1'R, 2''R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロフラン-3-イル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩(SUN4435)



(1'R, 2''R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-テトラヒドロフラン-3-イル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(42) (0.877 g, 2.70ミリモル), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(62 mg), トリ-n-ブチルチンヒドリド(0.87 ml), 酢酸(0.18 ml) を実施例45と同様に操作し、標記化合物(SUN4435) を0.330 g(38%) 得た。

実施例 47

(1'R, 3'S, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (3'-テトラヒドロフラン-3-イル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩(SUN4725)



(1'R, 3'R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (3'-テトラヒドロフラン-3-イル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(44) (80 mg, 0.25ミリモル), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(5.6 mg), トリ-n-ブチルチンヒドリド(0.079 ml) 及び酢酸(17 μl) を実施例45と同様に操作し、標記化合物(SUN4726) を60 mg(75%) 得た。

実施例 49

(1'R, 2''S, 5R, 6S) 及び(1'R, 2''R, 5R, 6S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2''-パラジオキサニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩(SUN4742)

実施例 番号	SUN 番号	収率 (%)	$[\alpha]_D^{22^\circ}$	$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$	
				アルコール (OH)	ラクタム C=O
53	4068	55.8		3400	1770
	4118	9.3		3265	1779
47	4434	44.0	+119.5° (C=1.267)	3320	1778
39	4435	19.3	+116.4° (C=1.127)	3345	1770
46		38.0			
47	4725	64.0	+97.7° (C=1.027)	3380	1776
48	4726	75.0	+58.3° (C=0.29)	3340	1764
40	4740	29.2	+89.2° (C=0.12)	3210	1760
41	4741	31.7	+86.0° (C=0.10)	3195	1745
49	4742	16.6			
50	4770	71.3			
51	4771	53.4	+73.7° (C=0.51)	3410	1770
42	4262	30.0		3400	1775
43	4374	40.0			
44	4325	55.0	-60.0° (C=0.10)	3380	1790
				3400	1785

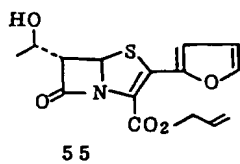
SUN 番号	NMR スペクトルデータ $\delta (\text{D}_2\text{O})$
4068	1.18 (3H, d, J=6Hz, 2'位-CH ₃), 1.61-1.99 (3H, m), 2.09-2.30 (1H, m), 3.63-3.86 (3H, m), 4.01-4.18 (1H, m, 1'位-H), 5.47 (0.75H, d, 5位-H), 5.49 (0.25H, d, 5位-H)
4118	1.15 (3H, d, J=7.5Hz, 2'位-CH ₃), 1.59-1.99 (3H, m), 2.08-2.28 (1H, m), 3.63-3.86 (3H, m), 4.03-4.16 (1H, m, 1'位-H), 5.40 (1H, t, J=8Hz, 2'位-H), 5.46 (1H, d, d, 5位-H)
4434	1.18 (3H, d, J=6Hz, 2'位-CH ₃), 1.62-1.97 (3H, m), 2.12-2.27 (1H, m), 3.67-3.89 (3H, m), 4.05-4.18 (1H, m, 1'位-H), 5.43 (1H, d, d, J=7Hz, 2'位-H), 5.49 (1H, d, J=1.3Hz, 5位-H)
4435	1.18 (3H, d, J=6Hz, 2'位-CH ₃), 1.07-2.04 (3H, m), 2.18-2.34 (1H, m), 3.67-3.90 (3H, m), 4.05-4.17 (1H, m, 1'位-H), 5.39 (1H, d, d, J=7Hz, 2'位-H), 5.47 (1H, d, 5位-H)
4725	1.18 (3H, d, 2'位-CH ₃), 1.67-1.84 (1H, m), 2.06-2.25 (1H, m), 3.58-3.95 (5H, m), 4.05-4.23 (1H, m, 1'位-H), 4.23-4.39 (1H, m), 5.46 (1H, d, 5位-H)
4726	1.18 (3H, d, 2'位-CH ₃), 1.80-2.03 (1H, m), 2.13-2.32 (1H, m), 3.51-4.05 (5H, m), 4.05-4.23 (1H, m, 1'位-H), 4.23-4.45 (1H, m), 5.49 (1H, d, 5位-H)
4740	1.17 (3H, d, J=6.6Hz, 2'位-CH ₃), 1.14-1.80 (6H, m), 3.47 (1H, br. t), 3.74 (1H, d, J=6.6Hz, 6位-H), 3.86 (1H, d), 4.11 (1H, d, q, J=6.6Hz, 6.6Hz, 1'位-H), 5.12 (1H, d, J=10.53, 2'位-H), 5.48 (1H, d, 5位-H)
4741	1.16 (3H, d, J=6.6Hz, 2'位-CH ₃), 1.36-1.79 (6H, m), 3.44 (1H, m), 3.74 (1H, d, d, J=1.32Hz, 5.9Hz, 6位-H), 3.84 (1H, br. d.), 4.09 (1H, d, q, J=5.9Hz, 6.6Hz, 1'位-H), 5.02-5.10 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=1.32, 5位-H)

SUN 番号	NMR スペクトル データ δ (D ₂ O)
4770	1.17 (3H, d, J=6.59, 2'位-CH ₃), 3.36-3.85 (7H, m), 4.11 (1H, d, q, J=5.88 Hz, 6.59 Hz, 1'位-H), 5.32 (1H, d, d, J=2.33 Hz, 9.7 Hz, 2''位-H), 5.52 (1H, d, 5位-H)
4771	1.17 (3H, d, J=6.60, 2'位-CH ₃), 3.43-3.89 (7H, m), 4.10 (1H, d, q, J=6.6 Hz, 6.6 Hz, 1'位-H), 5.32 (1H, d, d, J=9.9 Hz, 2'位-H), 5.50 (1H, d, 5位-H)
4262	1.2 (3H, d, J=7 Hz, 2'位-CH ₃), 2.0-2.8 (4H, m), 3.87 (1H, d, J=7 Hz, 6位-H), 4.16 (1H, quint, J=7 Hz, 1'位-H), 5.60 (1H, s, 5位-H), 6.24 (1H, t, J=8 Hz, 2''位-H)
4374	1.18 (3H, d, J=7 Hz, 2'位-CH ₃), 2.1-2.3 及び 2.5-2.7 (4H, m), 3.81 (1H, d, J=1 Hz, 6位-H), 4.12 (1H, quint, J=7 Hz, 1'位-H), 5.57 (1H, d, J=1 Hz, 5位-H), 6.16 (1H, t, J=7 Hz, 2''位-H)
4325	1.2 (3H, d, J=7 Hz, 2'位-CH ₃), 2.0-2.8 (4H, m), 3.87 (1H, d, J=7 Hz, 6位-H), 4.16 (1H, quint, J=7 Hz, 1'位-H), 5.60 (1H, s, 5位-H), 6.24 (1H, t, J=8 Hz, 2''位-H)

実施例 4-(2), 実施例 13, 実施例 15 と同様の操作を連続して行ない、1-(1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-(1''-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-銀チオ-2-アゼチジンより以下の化合物を各々合成した。

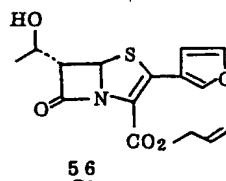
参考例 1

(1'R, 5R, 6S 及び 1'S, 5S, 6R)-2-(2'-フラニル)-6-(1'-ヒドロキシエチル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (55)



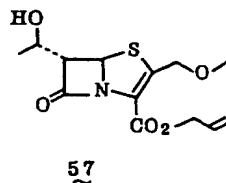
参考例 2

(1'R, 5R, 6S 及び 1'S, 5S, 6R)-2-(3''-フラニル)-6-(1'-ヒドロキシエチル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (56)



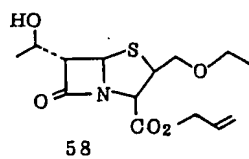
参考例 3

(1'R, 5R, 6S 及び 1'S, 5S, 6R)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(メトキシメチル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (57)



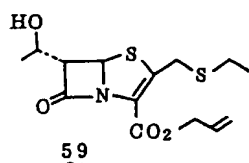
参考例 4

(1'R, 5R, 6S 及び 1'S, 5S, 6R)-2-(エトキシメチル)-6-(1'-ヒドロキシエチル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (58)



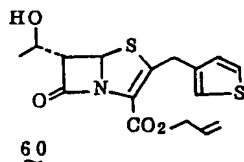
参考例 5

(1'R, 5R, 6S 及び 1'S, 5S, 6R) - 2 -
(エチルチオメチル) - 6 - (1'-ヒドロキシエ
チル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル(59)



参考例 6

(1'R, 5R, 6S 及び 1'S, 5S, 6R) - 6 -
(1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (3''-チオフエ
ンメチル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステ
ル (60)



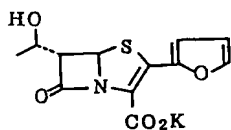
参考例 番号	化合物 番号	スペクトルデータ
1	55	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1}): 3425, 1770, 1705$ $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta: 1.39 (3\text{H}, \text{d}, J=6.3\text{Hz}), 3.75 (1\text{H}, \text{dd}, J=1\text{Hz}, 6.8\text{Hz}), 4.21-4.37 (1\text{H}, \text{m}), 4.70 \text{ 及び } 4.82 (\text{AB型d}, \text{d}, J=5\text{Hz}, 14\text{Hz}), 5.27 (1\text{H}, \text{dd}, J=9.9\text{Hz}), 5.43 (1\text{H}, \text{dd}, J=17.2\text{Hz}), 5.90-6.08 (1\text{H}, \text{m}), 6.55 (1\text{H}, \text{dd}, J=1.7\text{Hz}, 3.6\text{Hz}), 7.58 (1\text{H}, \text{d}, J=1.7\text{Hz}), 7.69 (1\text{H}, \text{d}, J=3.6\text{Hz})$
2	56	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1}): 3410, 1775, 1705$ $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta: 1.39 (3\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}), 3.75 (1\text{H}, \text{dd}, J=1.3\text{Hz}, 6.8\text{Hz}), 4.21-4.38 (1\text{H}, \text{m}), 5.25 (1\text{H}, \text{dd}, J=1.3\text{Hz}, 10.4\text{Hz}), 5.40 (1\text{H}, \text{dd}, J=1.3\text{Hz}, 17.2\text{Hz}), 5.60 (1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz}), 5.88-6.06 (1\text{H}, \text{m}), 7.79 (1\text{H}, \text{d}, J=2\text{Hz}), 7.43 (1\text{H}, \text{d}, J=2\text{Hz}), 8.06 (1\text{H}, \text{s})$
3	57	$\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta: 1.18 (3\text{H}, \text{d}, J=7\text{Hz}), 3.41 (3\text{H}, \text{s}), 3.76 (1\text{H}, \text{dd}, J=3\text{Hz}, 6\text{Hz}), 4.28 (1\text{H}, \text{m}), 4.58 \text{ 及び } 4.68 (2\text{H}, \text{AB型}), 4.7-4.8 (2\text{H}, \text{m}), 5.2-5.4 (2\text{H}, \text{m}), 5.62 (1\text{H}, \text{d}, J=3\text{Hz}), 5.8-6.2 (1\text{H}, \text{m})$

参考例番号	化合物番号	スペクトルデータ
4	58	IR KBr_{max} (cm^{-1}): 1790, 1710 NMR (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.56 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 6Hz), 4.23 (1H, m), 4.59 及び 4.75 (AB型), 4.60-4.68 (2H, m), 5.28 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.40 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.59 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 5.88-6.01 (1H, m)
5	59	NMR (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.57 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.73 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.84 及び 4.05 (AB型), 4.24 (1H, m), 4.67 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 13Hz), 4.76 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 13Hz), 5.26 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.40 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.59 (1H, s), 5.89-6.02 (1H, m) IR KBr_{max} (cm^{-1}): 1780, 1700
6	60	IR KBr_{max} (cm^{-1}): 1786, 1702 NMR (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, d, $J=8\text{Hz}$), 3.66 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.1-4.2 (1H, m), 4.17 (2H, q, $J=16\text{Hz}$), 4.66 及び 4.80 (2H, AB型dd, $J=13\text{Hz}$, 5Hz), 5.25 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.40 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.54 (1H, s), 5.88-6.02 (1H, m), 5.98 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.11 (1H, s), 7.26 (1H, m)

参考例化合物(55)~(60)より実施例38と同様の操作を行ない次の化合物を合成した。

参考例7

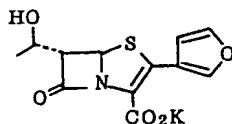
(1'R, 5R, 6S 及び 1'S, 5S, 6R) - 2 - (2'-フラニル) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN4194)



SUN4194

参考例8

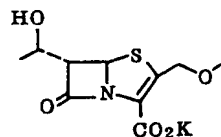
(1'R, 5R, 6S 及び 1'S, 5S, 6R) - 2 - (3'-フラニル) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN4196)



SUN4196

参考例9

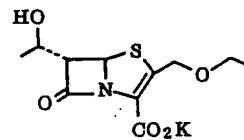
(1'R, 5R, 6S 及び 1'S, 5S, 6R) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (メトキシメチル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN3585)



SUN3585

参考例10

(1'R, 5R, 6S 及び 1'S, 5S, 6R) - 2 - (エトキシメチル) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN3519)

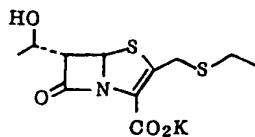


SUN(3519)

参考例11

(1'R, 5R, 6S 及び 1'S, 5S, 6R) - 2 -

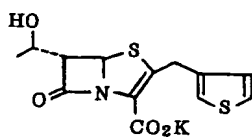
(エチルチオメチル) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩(SUN 3515)



SUN3515

参考例 12

(1'R, 5R, 6S 及び 1'S, 5S, 6R) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (3''-チオフェンメチル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (SUN3514)



SUN(SUN3514)

(最小阻止濃度(MIC)の測定)

本発明により得られた新規化合物及び参考例化合物の最少阻止濃度(MIC)は、日本化学療法学

でも5匹中3匹が生存した。

(経口投与) *S. aureus* Smith 3.6×10^5 (CFU/head) により感染させたマウスに SUN4435 を 9.6 mg/kg もしくはそれ以上投与した群では全て生存し、3.9 mg/kg 投与した群においても5匹中3匹が生存した。また *E. coli* KC-14 1.5×10^6 (CFU/head) により感染させたマウスに SUN4435 を 12.5 mg/kg もしくはそれ以上投与した群では全て生存した。

なお皮下投与においては最高 50 mg/kg、経口投与では最高 70 mg/kg を投与した。

(以下余白)

会 MIC 測定標準法に準じて、寒天平板希釈法により行なった。接種菌数は 10^6 コロニー形成単位で、37℃において18時間培養後に成長を阻止する最低濃度を $\mu\text{g}/\text{ml}$ として表中に記載した。

(マウスの実験的感染症における治療効果)

本発明により得られた新規化合物のうち、SUN4435 について感染動物による治療実験を行なった。動物として ICR 系雄性マウス(5週令、体重 23~27 g)を用い、*S. aureus* Smith もしくは *E. coli* KC-14 を腹腔内接種し、2時間後に SUN4435 を皮下投与もしくは経口投与し、5日後におけるマウスの生死を観察し治療効果を比較した。

(皮下投与) *S. aureus* Smith (5.7×10^5 コロニー形成単位) により感染させたマウスに SUN4435 を 1.6 mg/kg もしくはそれ以上投与した群では全て生存した。また *E. coli* KC-14 3.1×10^5 (コロニー形成単位) により感染させたマウスに SUN4435 を 2.6 mg/kg もしくはそれ以上投与した群では全て生存し、1.5 mg/kg 投与した群におい

SUN番号	4 0 6 8	4 1 1 8	4 4 3 4	4 4 3 5	4 7 2 5	4 7 2 6
菌						
S. aureus FAD209P JC-1	0.1	0.1	0.05	0.05	0.05	0.05
M. luteus ATCC9341	0.1	0.05	<0.025	0.05	0.1	0.05
E. coli NIHJ JC-2	1.56	25	6.25	0.78	1.56	1.56
K. pneumoniae PC1602	0.39	6.25	1.56	0.1	0.1	0.05
Ser. marcescens IMA1136	6.25	25	25	3.13	6.25	12.5
Pr. morganii IFO3848	3.13	1	6.25	6.25	12.5	12.5
Ent. cloacae 963	6.25	25	12.5	3.13	6.25	6.25
Al. fecalis IFO13111	1.56	1.56	3.13	0.78	0.78	1.56
E. coli W3630/Rms212	3.13	12.5	12.5	1.56	3.13	3.13
E. coli W3630/Rms213	3.13	12.5	6.25	0.78	1.56	1.56
Pr. vulgaris GN7919	0.78	1.56	0.78	0.39	0.78	1.56
B. fragilis GM7000	0.05	0.2	0.1	<0.025	0.05	0.05
B. fragilis V-280-1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.05	0.05
F. varium ATCC8501	0.78	1.56	1.56	0.2	0.39	0.1

SUN番号	4 7 4 0	4 7 4 1	4 7 4 2	4 7 7 0	4 7 7 1	4 2 6 2
菌						
S. aureus FAD209P JC-1	0.1	0.1	0.05	0.2	0.05	0.2
M. luteus ATCC9341	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
E. coli NIHJ IC-2	>50	6.25	1.56	12.5	1.56	3.13
K. pneumoniae PC1602	3.13	0.1	0.1	0.78	0.05	1.56
Ser. marcescens IMA1136	>50	25	6.25	50	6.25	12.5
Pr. morganii IFO3848	25	3.13	6.25	25	6.25	12.5
Ent. cloacae 963	>50	25	6.25	25	3.13	12.5
Al. fecalis IFO13111	6.25	0.78	0.78	6.25	0.78	3.13
E. coli W3630/Rms212	>50	12.5	3.13	12.5	1.56	3.13
E. coli W3630/Rms213	>50	6.25	0.78	12.5	0.78	3.13
Pr. vulgaris GN7919	12.5	3.13	0.78	6.25	0.78	3.13
B. fragilis GM7000	0.78	0.1	0.05	0.39	0.025	0.2
B. fragilis V-280-1	0.78	0.1	0.05	0.39	0.05	3.13
F. varium ATCC8501	6.25	0.39	0.78	3.13	0.78	3.13

SUN番号	4 3 7 4	4 3 2 5	3 5 1 4	4 1 9 4	4 1 9 6	3 5 8 5
菌						
S. aureus FAD209P JC-1	0.1	3.13	0.05	0.39	0.2	0.1
M. luteus ATCC9341	0.1	1.56	0.2	0.2	0.2	0.1
E. coli NIHJ JC-2	1.56	25	>50	25	12.5	0.78
K. pneumoniae PC1602	0.39	12.5	0.78	3.13	3.13	0.78
Ser. marcescens IMA1136	3.13	50	50	25	25	3.13
Pr. morganii IFO3848	3.13	50	3.13	12.5	12.5	6.25
Ent. cloacae 963	3.13	>50	>50	25	25	3.13
Al. fecalis IFO13111	1.56	12.5	0.39	6.25	12.5	1.56
E. coli W3630/Rms212	1.56	>50	50	25	25	0.78
E. coli W3630/Rms213	0.78	25	25	25	25	0.78
Pr. vulgaris GN7919	0.78	>50	6.25	3.13	3.13	0.78
B. fragilis GM7000		3.13	0.39	0.39	0.78	0.05
B. fragilis V-280-1		>12.5	0.39	6.25	12.5	0.1
F. varium ATCC8501		>12.5	0.39	6.25	6.25	0.78

SUN番号	3 5 1 9	3 5 1 5
菌		
S. aureus FAD209P JC-1	0.2	0.1
M. luteus ATCC9341	0.2	0.2
E. coli NIHJ JC-2	6.25	25
K. pneumoniae PC1602	1.56	0.78
Ser. marcescens IMA1136	12.5	25
Pr. morganii IFO3848	6.25	3.13
Ent. cloacae 963	12.5	50
Al. fecalis IFO13111	1.56	0.78
E. coli W3630/Rms212	6.25	25
E. coli W3630/Rms213	6.25	12.5
Pr. vulgaris GN7919	1.56	1.56
B. fragilis GM7000	0.1	0.1
B. fragilis V-280-1	0.1	0.2
F. varium ATCC8501	0.39	0.39